

VŠB – Technická univerzita Ostrava
Fakulta elektrotechniky a informatiky
Katedra kybernetiky a biomedicínského inženýrství

Testování a porovnávání inzulinových infuzních systémů a glukometrů

Testing and Comparison of Insuline Pumps and Glucose Meters

VŠB - Technická univerzita Ostrava
Fakulta elektrotechniky a informatiky
Katedra kybernetiky a biomedicínského inženýrství

Zadání bakalářské práce

Student: **Jan Staněk**
Studijní program: B2649 Elektrotechnika
Studijní obor: 3901R039 Biomedicínský technik
Téma: **Testování a porovnávání inzulinových infuzních systémů a glukometrů**
Testing and Comparison of Insuline Pumps and Glucose Meters

Zásady pro vypracování:

1. Úvod a význam inzulinové techniky v současné medicíně.
2. Rešerše a přehled generací inzulinových infuzních systémů a glukometrů.
3. Uzavřené inzulinové infuzní systémy: technologie řízení.
4. Komparace vybraných typů inzulinových infuzních systémů a glukometrů; metody kalibrace.
5. Testování a statistické vyhodnocení vybraných glukometrů v laboratorních podmínkách.
6. Shrnutí a návrhy možností dalšího vývoje v této oblasti.

Seznam doporučené odborné literatury:

- [1] PELIKÁNOVÁ, Terezie a Vladimír BARTOŠ. *Praktická diabetologie*. 5., aktualiz. vyd. Praha: Maxdorf, c2011, 742 s. Jessenius. ISBN 978-80-7345-244-5.
- [2] *Practical insulin: a handbook for prescribing providers*. 2nd ed. Alexandria, VA: American Diabetes Association, c2007, 74 p. ISBN 978-1580402224.
- [3] BABA, Shigeaki, Michael K. GOULD and Paul ZIMMET, eds. *Diabetes mellitus: recent knowledge on aetiology, complications, and treatment*. Orlando: Academic Press, 1984, xv, 256 p. ISBN 0120694506.
- [4] KAUFMAN, Francine R. and Emily WESTFALL. *Insulin pumps and continuous glucose monitoring: a user's guide to effective diabetes management*. 1st ed. Alexandria, Va.: American Diabetes Association, c2012, xi, 195 p. ISBN 978-1580404617.
- [5] WALSCH, John and Ruth ROBERTS. *Pumping insulin: everything you need for success with an insulin pump*. 4. ed. San Diego: Torrey pines press, 2006. ISBN 978-1884804861.
- [6] AUSTENAT, Elke. *Insulin Pump Therapy: Indication-Method-Technology*. 2nd ed. Berlin: de Gruyter, 2000. ISBN 978-3110122657.
- [7] KATSILAMBROS, Nicholas, et al. *Diabetic Emergencies: Diagnosis and Clinical Management*. Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell, 2011. ISBN 0470655917.

Formální náležitosti a rozsah bakalářské práce stanoví pokyny pro vypracování zveřejněné na webových stránkách fakulty.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Iveta Bryjová**

Datum zadání: 01.09.2013

Datum odevzdání: 07.05.2015



doc. Ing. Jiří Koziorek, Ph.D.
vedoucí katedry

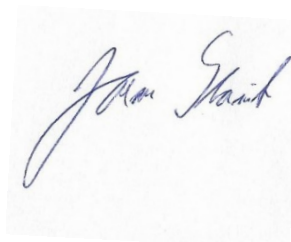


prof. RNDr. Václav Snášel, CSc.
děkan fakulty

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracoval samostatně. Uvedl jsem všechny literární prameny a publikace, ze kterých jsem čerpal.

Datum odevzdání bakalářské práce: 7. 5. 2015

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Jan Štáhl", is written on a small, light-colored rectangular piece of paper.

Poděkování

Chtěl bych tímto poděkovat Ing. Ivetě Bryjové, za konzultace, cenné připomínky a vedení mé bakalářské práce.

V Ostravě dne 7. 5. 2015

A handwritten signature in blue ink, reading "Jan Staněk". The signature is written in a cursive style with a large, stylized initial "J".

Abstrakt

Tato bakalářská práce přehledně shrnuje možnosti léčby onemocnění diabetes mellitus důrazem na využití nejmodernějších způsobů léčby, především na využití inzulinových infuzních systémů. Práce se zabývá klasifikací, diagnostikou léčbou a možnostmi kompenzace diabetu. Dále je zpracován přehled technických přístrojů pro zlepšení kompenzace diabetu, včetně jejich historického vývoje. Ve své práci se také zabývám automatizací inzulinových infuzních systémů a nástinem budoucnosti. V praktické části práce porovnávám současné inzulinové infuzní systémy s důrazem na komfort a pohodlí pacienta. V další části jsem testoval současné glukometry. Hlavním kritériem pro posouzení byla přesnost měření.

Klíčová slova

cukrovka, diabetes mellitus, glukometr, inzulin, inzulinová pumpa, slinivka břišní, inzulinové pero, senzor, testování, automatické infuzní systémy, ISO 15197

Abstract

This bachelor's thesis review summarizes possibilities of treatment of diabetes mellitus an emphasis on the latest treatment methods, particularly to the use insulin infusion systems. Deals with the classification, diagnosis, and treatment options for diabetes control. It is also prepared an overview of the technical devices for the improvement of diabetes, including their historical development. In my work, I describe the automation of insulin infusion systems and brief idea future. In the practical part I compare current insulin infusion systems with an emphasis on patient comfort. In the next section, I present tested glucometers. The main criterion for assessing the accuracy of measurement.

Key words

Diabetes mellitus, glucometer, insulin, insulin pump, pancreas, insulin pen, senzor, testing, automated infusion systems, ISO 15197

Seznam zkratek

ADA	Americká asociace pro diabetes mellitus
ATP	Adenosintrifosfát
CE	Označení shody u výrobků prodávaných v Evropské unii
CGM	Kontinuální měření glykemie
CNS	Centrální nervová soustava
CSII	Kontinuální subkutánní inzulínová infuze
CT	Počítačová tomografie
CTR	Systém řízení rozsahu automatických infuzních systému
CTT	Systém řízení cíle automatických infuzních systému
ČDS	Česká diabetologická společnost
ČSL JEP	Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně
DM	Diabetes mellitus
DM1	Diabetes mellitus 1. typu
DM2	Diabetes mellitus 2. typu
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
DSU	Deriváty sulfonylurey
EBM	Medicína založená na důkazech
GI	Glykemický index
GLUT	Glukózový transportér
GOD	Glukozaoxidaza
GDH	Glukózo-dehydrogenáza
HbA _{1c}	Glykovaný hemoglobin
IFCC	Mezinárodní federace klinické chemie a laboratorní medicíny
IRS	Insulin receptor substrát
ISO	Mezinárodní organizace pro normalizaci
IU	Mezinárodní měrná jednotka
MODY	Geneticky dědičný diabetes objevující se u mladých lidí
MPC	Modelově – prediktivní regulátory
MRI	Magnetická rezonance
NACB	Národní akademie klinické biochemie americké asociace pro klinickou chemii
NPH	Inzulin působící středně dlouhou dobu
PAD	Perorální antidiabetika
PID	Proporční integračně – derivační regulátory
POCT	Testování v místě péče o pacienta
PQQ	Pyrrolchinolin chinon
RTG	Rentgen
SGLT	Sodíko-glukózový transportér
SHC	Transformační protein
TSD	Zastavení výdeje inzulínu při dosažení prahové hodnoty

USB	Univerzální sériová sběrnice
ÚLBLD	Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky

Obsah

1.	Úvod a význam inzulínové techniky v současné medicíně	1
2.	Diabetes mellitus	2
2.1	Slinivka břišní	2
2.2	Regulace glykémie	3
2.3	Typy diabetu mellitu	6
2.3.1	Diabetes mellitus 1. typu	6
2.3.2	Idiopatický diabetes mellitus 1. typu.....	7
2.3.3	Diabetes mellitus 2. typu	7
2.3.4	MODY (maturity-onset type diabetes of the young).....	7
2.3.5	Gestační diabetes mellitus (GDM)	7
2.4	Léčba diabetu	8
2.4.1	Dieta	8
2.4.2	Perorální antidiabetika (PAD).....	8
2.4.3	Inzulin	9
3.	Technické řešení kontroly glukózy v krvi	12
3.1	Point-of-care testing (POCT, vyšetření u pacienta)	12
3.2	Glukometr	12
3.2.1	Enzymy používané ke stanovení glukózy	13
3.2.2	Principy detekce	14
3.3	Přesnost měření pomocí osobních glukometrů	17
3.4	Vyšetření v laboratoři.....	18
3.4.1	Glykovaný hemoglobin (HbA _{1c}).....	18
4.	Prostředky pro aplikaci inzulínu.....	19
4.1	Manuální aplikátory	19
4.1.1	Inzulínová injekční stříkačka (inzulinka)	19
4.1.2	Inzulínová pera.....	19
4.2	Automatické aplikátory-Inzulínové pumpy.....	19
4.2.1	Princip činnosti inzulínové pumpy.....	20
5.	Vývoj infuzní techniky	22

5.1	Baťoh stále na zádech.....	22
5.2	Nositelné pumpy	23
6.	Vývoj prostředků pro zjištění hladiny cukru	29
6.1	První generace glukometrů-fotometrické snímače.....	29
6.2	Druhá generace glukometrů - enzymové elektrody.....	31
6.3	Současné glukometry	33
6.4	Kontinuální monitorování glykemie (CGM).....	38
6.4.1	Principy měření	38
6.4.2	Zařízení pro CGM	39
6.4.2.1	Medtronic – Guardian REAL-Time a Paradigm REAL-Time	39
6.4.2.2	DexCom G4.....	40
7.	Uzavřené inzulinové infuzní systémy: technologie řízení.....	41
7.1	Principy řízení	41
7.2	Význam glukagonové pumpy.....	43
7.3	Možnosti dalšího vývoje	43
7.3.1	Automatická inzulinová pumpa.....	43
7.3.2	Bi-hormonální pumpy	43
7.3.3	Implantované pumpy.....	45
7.3.4	Implantované biomateriály.....	46
8.	Komparace vybraných typů inzulinových infuzních systémů.....	48
	Medtronic Paradigm VEO.....	49
	Medtronic MiniMed 640G	50
	Animas 2020	51
	Animas Vibe.....	52
	DANA Diabecare R	53
	Accu-Chek Combo.....	54
9.	Testování vybraných typů glukometrů v laboratorních podmínkách.....	57
9.1	Testování glukometrů – praktické měření.....	60
	Glukometr OneTouch UltraEasy.....	61
	Glukometr One Touch Ultra	65

Wellion Linus	69
Wellion Calla	73
Medtronic ContourLink	77
Bayer Contour Plus	81
Freestyle Freedom Lite	85
Accu-Chek Perfoma	89
Accu-Chek Perfoma NANO	93
FreeStyle Optium Xceed	97
9.2 Statistické vyhodnocení	98
10. Závěr	101
Použitá literatura:	102

1. Úvod a význam inzulinové techniky v současné medicíně

Cukrovka (diabetes mellitus) je metabolické onemocnění. V současné době se diabetes mellitus řadí mezi nejrozšířenější civilizační nemoci. Pokud se diabetik s ní nenaučí žít a pokud nepochopí princip regulace krevního cukru, může mu cukrovka vážně zkomplikovat život. Při diabetu mellitus typu I zanikají ve slinivce břišní Langerhansovy ostrůvky, které produkují inzulin. Absence inzulinu v těle diabetika je nahrazována umělou aplikací. Mezi technické prostředky poskytující aplikaci inzulinu patří inzulinové pera a inzulinové pumpy, které dnes patří mezi nejmodernější léčbu. Pro stanovení správného množství inzulinu je nezbytné znát aktuální hladinu glykémie. Jednou z metod pro stanovení hodnoty glukózy v krvi je glukometr, malý přístroj určený pro domácí měření (self-monitoring) množství glukózy v krvi. Pro ještě lepší monitoraci glykémie a následné lepší kompenzaci, upravením dávek inzulinu, byl vyvinut glykemický senzor pro kontinuální měření glykémie.

Cílem této práce je provést testování glukometrů v laboratorních podmínkách. Nejdůležitějším ukazatelem výsledku tohoto testování bude přesnost měření hladiny. Toto testování bude probíhat ve školních laboratořích.

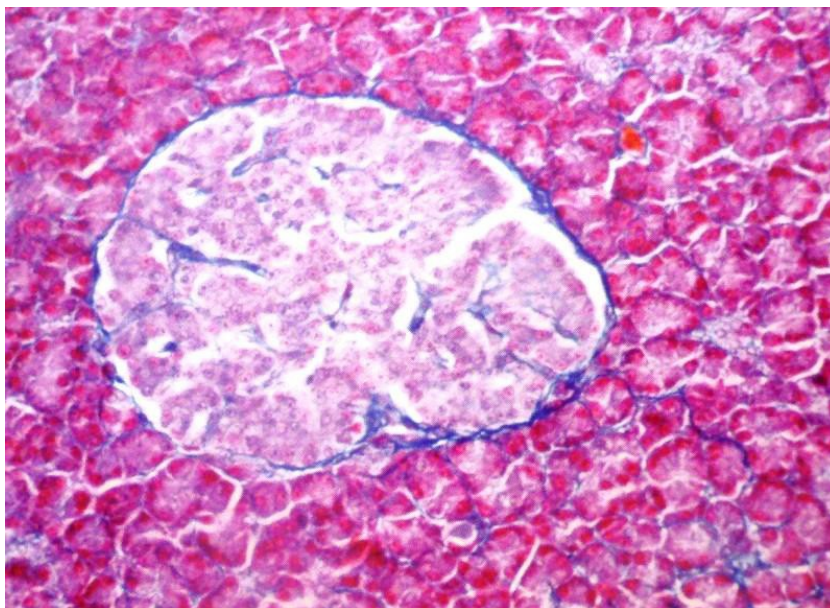
Druhou polovinou praktické části bude srovnání inzulinových pump podle kritérií, jako je komfort použití (velikost, váha, ...), možnosti a přívětivost uživatelského rozhraní, funkce rozšiřující možnosti pumpy jako je komunikace se senzorem kontinuálního měření glukózy, komunikace s PC a mobilním telefonem a jiné.

2. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus je metabolické onemocnění, pro něž je typická porucha metabolismu sacharidů. Ta je způsobena nedostatečnou tvorbou inzulinu nebo sníženou citlivostí na inzulin. Inzulin je polypeptid, který je vylučován beta buňkami Langerhansových ostrůvků slinivky břišní a je důležitý pro normální využití glukózy ve většině buněk organismu.

2.1 Slinivka břišní

Slinivka břišní (pankreas) je dlouze protáhlá žláza, horizontálně uložená za pobřišnici, a proto se označuje jako orgán retroperitoneální. Je to laločnatá žláza připomínající velkou slinnou žlázu šedorůžově zbarvenou. Velikost lidského pankreatu je 12–16 cm a váha 60–90 g. Funkčně tato žláza splňuje kritéria žlázy s vnější i vnitřní sekrecí. Většina objemu tkáně pankreatu je určena k výrobě pankreatické šťávy (enzymy štěpící cukry, tuky, bílkoviny), jež je následně odváděna do dvanáctníku. Pouze 1,5–2 % objemu tvoří tzv. Langerhansovy ostrůvky, buňky produkující 4 hormony: Inzulin, Glukagon, Somatostatin a Pankreatický polypeptid. Pankreas obsahuje cca 2 mil. Langerhansových ostrůvků každý cca 0,3 mm velký. Jsou roztroušeny po celém objemu slinivky [1, 2, 3].



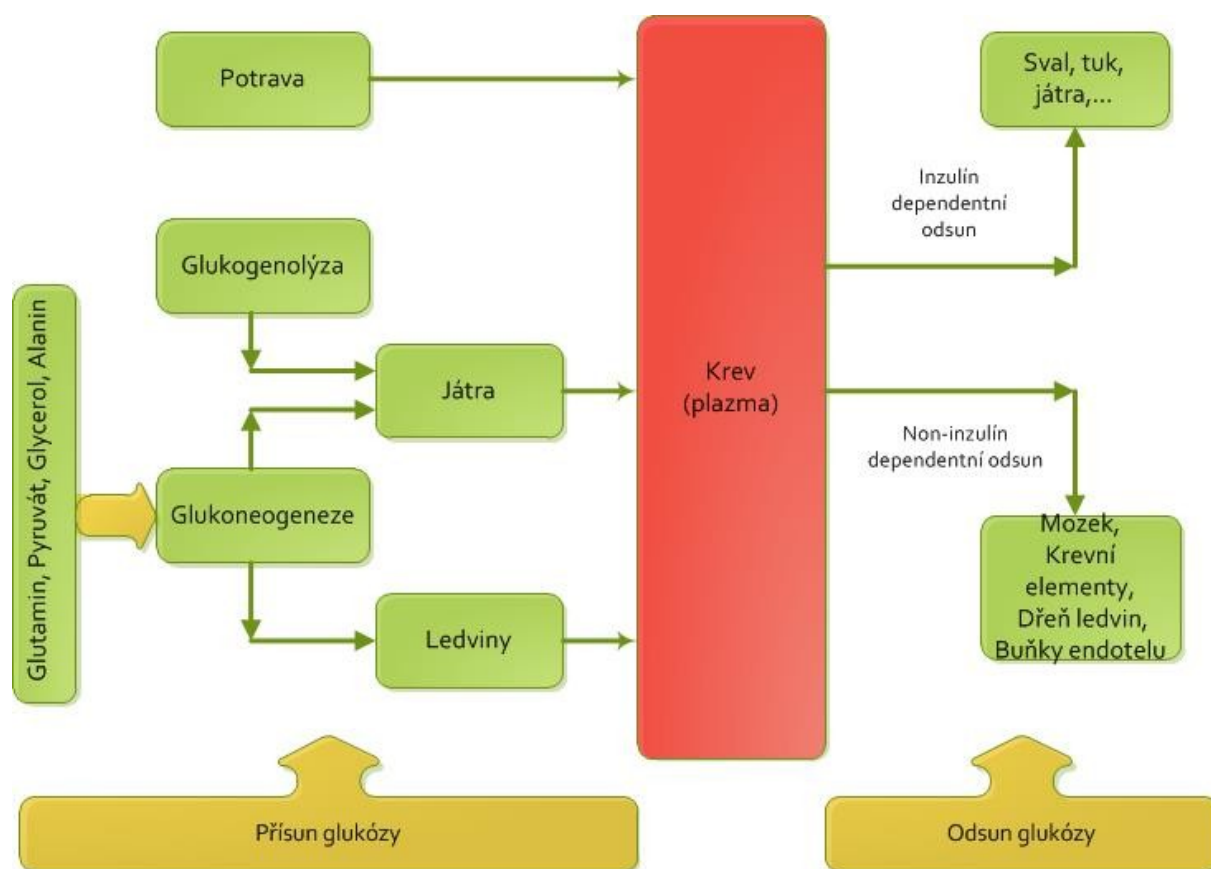
Obrázek 1: Langerhansův ostrůvek – histologické zobrazení [4]

Pankreatická šťáva obsahuje anorganické a organické látky. Svým složením připomíná mezibuněčnou tekutinu. Nejdůležitější jsou hydrogenuhličitanové ionty, voda a trávicí enzymy nutné pro štěpení peptidů, tuků, cukrů a dalších látek. Slinivka vytvoří 1–2 litrů pankreatické šťávy denně. V klidu je vylučováno 0,2–0,3 ml/min šťávy, může však vzrůst až na 3 ml/min. Šťáva je bezbarvá, čirá, alkalická a izotonická s krevní plazmou. Hlavní význam spočívá v neutralizaci kyselé natraveniny, přicházející ze žaludku. Chrání duodenální sliznici před poleptáním HCl a pepsinu. Zajišťuje taky tvorbu optimálního pH nutného pro správné trávení [2].

2.2 Regulace glykémie

U zdravého člověka je glykémie udržována v rozmezí 3–7 mmol/l. Regulaci ve fyziologických mezích má na starosti několik hormonálních, autoregulačních a neuroregulačních mechanismů zajišťující rovnováhu mezi přísunem a odsunem glukózy z krve. Největší význam má regulace hormonální.

Molekuly glukózy nemohou difundovat buněčnou membránou, proto jsou pro odsun glukózy do buňky použity proteiny (glukózové transportéry-GLUT). V dnešní době je známo 12 glukózových transportérů. Jejich zastoupení se v různých tkáních liší. Jsou stimulovány různými podněty jako např.: hyperglykemie, fyzická aktivita anebo pokles ATP. Pouze glukózový transportér GLUT4 je stimulován inzulinem.



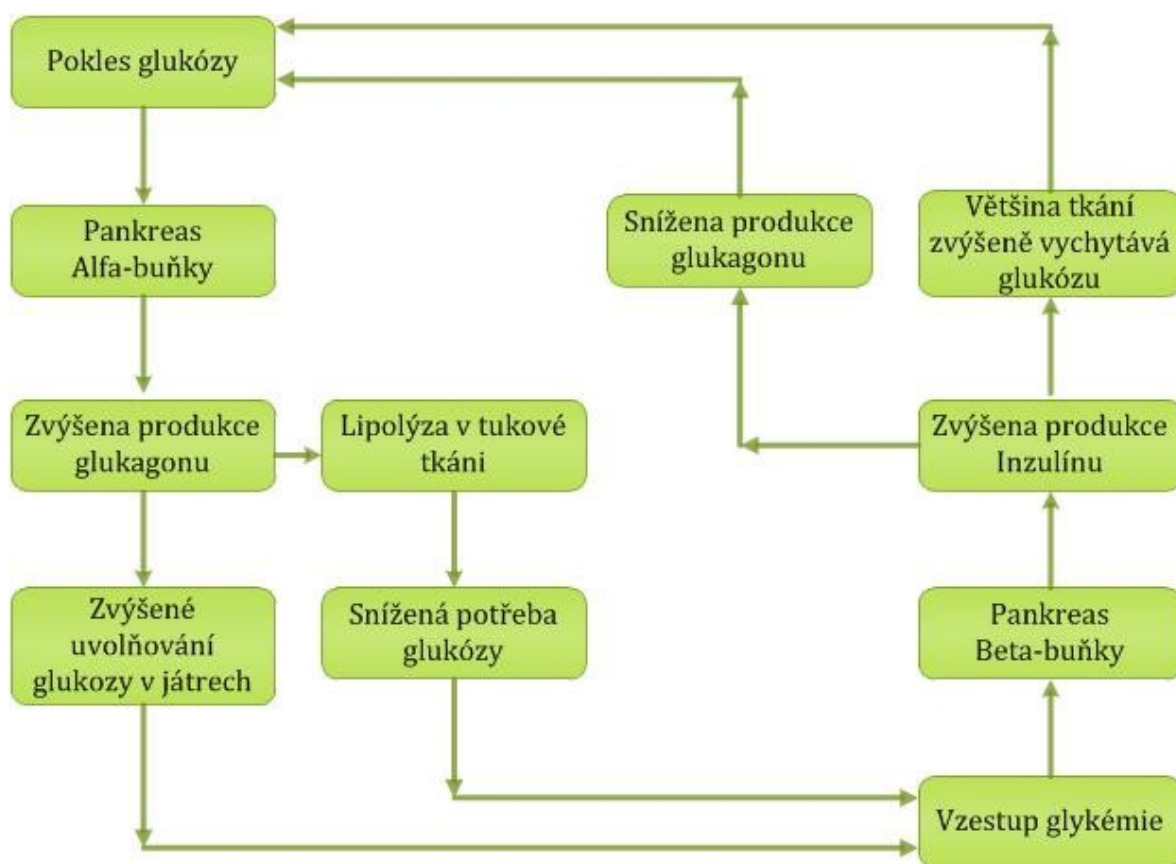
Obrázek 2: Model přísunu a odsunu glukózy. Zpracováno podle [5]

Rozlišujeme dva základní typy odsunu glukózy:

- Inzulin-dependentní transport, který je uplatňován hlavně po příjmu potravy. Je prováděn glukózovými transportéry GLUT4. Tento odsun glukózy je podmíněn přítomností inzulinových receptorů v cílových tkáních, jako jsou svaly, tuky, játra a střeva.
- Non-inzulin-dependentní transport není energeticky podmíněn, závisí pouze na koncentračním spádu. Non-inzulin-dependentní transport probíhá ve všech tkáních, významně se však podílí

na transport glukózy do centrálního nervového systému (CNS), do krevních elementů, endotelových buněk, varlat a sítnice oka. Glukóza je pro ně jediným zdrojem energie. Pouze při dlouhodobém hladovění mohou využívat ketolátky. Těmto tkáním říkáme, tkáň nezávislé na inzulinu, neobsahují totiž GLUT4.

Bazální potřeba glukózy je asi 2 mg/min/1 kg tělesné hmotnosti. Přibližně polovina glukózy je spotřebována mozkem, cca 30 % spotřebují orgány, jako jsou ledviny, játra a střeva. Pouze 20 % glukózy je spotřebováno ve svazech nebo uloženo jako tuk. Při 10hodinovém hladovění se $\frac{3}{4}$ glukózy tvoří glykogenolýzou v játrech. Při hladovění větším než 14 hodin se vyčerpávají zásoby glykogenu a podíl glukoneogeneze roste.



Obrázek 3: Regulace glykémie inzulinem a glukagonem. Zpracováno podle [3]

Po příjmu potravy je produkce glukózy pozastavena. Vlivem inzulinu je stimulován inzulin-dependentní odsun a hyperglykemií je stimulován non-inzulin-dependentní odsun glukózy. Při příjmu glukózy ústy je asi 30–40 % zachyceno v játrech a cca 60 % ve svazech [5].

Inzulin

Inzulin je hormon vylučován β -bunškami. Jsou uloženy kolem krevní kapiláry a představují zhruba 60 % buněk ostrůvků. Jsou místem produkce inzulinu, který se tvoří v ribozomech a v endoplazmatickém retikulu. V Golgiho aparátu se vytvořený inzulin s fragmenty peptidů zabudovává do sekrečních váčků a spolu s malým množstvím proinzulinu (bez biologického účinku) vylučuje do krve. Konečný inzulin tvoří dva polypeptidové řetězce navzájem propojené disulfidickými můstky. Po jídle začne hladina inzulinu stoupat do 10 minut.

V cílových tkáních se inzulin váže na membránové receptory, které tvoří dvě podjednotky na vnější straně membrány spojené disulfidickým můstkem a které vážou inzulin a dvě β -podjednotky procházející membránou, které na její vnitřní straně mají vlastní tyrozinkinázu.

Po vazbě inzulinu na receptor nastává zkřížení fosforylace β -podjednotek, vznikají tři typy specifických proteinů (IRS, SHC, APS). Kaskádou dalších fosforylací se aktivuje proteinkináza B, která navozuje biologický účinek inzulinu – zabudování glukózových transportérů do plazmatických membrán zejména svalových a tukových buněk.

Obecně je přestup glukózy do buněk usnadněn přítomností dvou typů specifických proteinů lokalizovaných v plazmatických membránách, které umožňují:

- Sekundární aktivní transport glukózy se sodíkem – SGLT-1,2, které jsou v apikálních membránách střevní sliznice a v proximálních tubulech ledvin.
- Facilitovanou difuzi po koncentračním gradientu prostřednictvím glukózových transportérů (GLUT), které jsou ve svalech, tukové tkáni a v některých orgánech – Langerhansovy ostrůvky, mozek.

Jednotlivé transportéry se liší různou afinitou ke glukóze.

V plazmě se inzulin transportuje volný, nevázaný. Poločas v krvi je kolem 6 minut. Rychlá degradace inzulinu je způsobena inzulinázou v játrech (až 50 % produkce), ve svalech a v ledvinách [2].

Biologické účinky inzulinu – snížení hladiny glukózy

- V hepatocytech (vstup glukózy prostřednictvím na inzulinu závislým GLUT-4) se zvyšuje syntéza glykogenu, tvorba triacylglycerolů, snižuje se tvorba glukózy a ketolátek, stoupá glykóza.
- Zabudováním transportéru (GLUT -4) se zvyšuje vstup glukózy do buněk (svaly, tuková tkáň) a ve svalech podporuje tvorbu glykogenu a glykolýzu. Inhibicí hormon-senzitivní lipázy se blokuje tvorba mastných kyselin. Zvyšuje se tvorba triacylglycerolů a proteosyntázy
- Inhibice uvolňování glukagonu.

Řízení tvorby inzulinu

Hlavním podnětem pro sekreci inzulinu z β -buněk Langerhansových ostrůvků je glukóza, která do nitra buněk vstupuje z krve facilitovanou difuzí (pomocí glukového transportéru GLUT-2). V buňkách se metabolizuje glukokináza.

Glukagon

Brzy po objevu inzulínu byl objeven hormon opačný k inzulínu – glukagon. Jeho fyziologický význam se však začal rozvíjet až v roce 1959, kdy se podařilo změřit koncentraci glukagonu v plasmě. Jeho hlavní význam spočívá v zamezení vzniku hypoglykémie a neuroglykémie. Funkční anatomická rovnováha těchto dvou hormonů je předpokladem udržení hodnot glykémie v úzkém fyziologickém rozmezí.

Primární vliv na sekreci glukagonu má glykémie. Ještě větší regulační efekt mají adrenergní, cholinergní a peptidergní nervová vlákna [5].

2.3 Typy diabetu mellitu

Diabetes mellitus je skupina chronických onemocnění se základním rysem poruchy regulace hladiny glukózy v krvi a je doprovázen poruchou metabolismu nejen cukrů, ale také tuků a bílkovin. Diabetes mellitus je způsoben nedostatkem inzulínu. Mezi základní příznaky nemoci patří nadměrná žízeň, polyurie, hubnutí, únava, malátnost, poruchy vědomí až kóma a dech páchnoucí po acetonu. Pokud se diabetes nezačne léčit včas, začíná docházet k trvalému poškození zraku (retinopatie), poruchám funkce ledvin (nefropatie), poruchám vyprazdňování, poruchám potence, zvýšení kaziivosti chrupu, stenokardií a klaudikaci. Dalším závažným problémem je ischemická choroba dolních končetin a neuropatie, způsobující syndrom diabetické nohy. [5]

2.3.1 Diabetes mellitus 1. typu

Diabetes mellitus prvního typu (DM1) vzniká v důsledku destrukce β -buněk, vedoucí k absolutnímu nedostatku inzulínu a celoživotní závislosti na aplikaci inzulínu vyrobeného průmyslově. Nejčastěji dochází k autoimunitní reakci, která je u geneticky predisponovaných osob. Spouštěčem je pravděpodobně virová infekce [5].

Onemocnění se může objevit v jakémkoliv věku a také agresivita autoimunitního procesu se s věkem mění. U dětí a mladistvých dochází k velmi rychlému agresivnímu autoimunitnímu procesu s velmi akutním rozvojem ketoacidózy. U dospělých většinou autoimunitní destrukce probíhá pomalu a teprve postupně může dojít do stádia úplné závislosti na inzulínu. Tato částečná produkce inzulínu může až po dobu několika let bránit rozvoji ketoacidózy. Klinicky se může zpočátku tato postupná destrukce jevit jako diabetes mellitus 2. typu [5].

Přestože se DM1 objevuje u geneticky predisponovaných osob, nejedná se o onemocnění „Mendelovsky“ dědičné. Tedy u genu osob s DM1 není žádný specifický patogen ani mutace. Jedná se pouze o náhodnou kombinaci genů. Pokud se u člověka objeví diabetes mellitus 1. typu, jeho sourozenec má 25krát vyšší riziko výskytu jakéhokoliv druhu DM. Pokud se jedná o dvojčata dvojvaječná je riziko až 50krát větší. U dvojčat jednovaječných je riziko více než 70krát vyšší. Pokud matka diabetička (DM1) má dítě je pravděpodobnost výskytu DM1 u dítěte 2–4 %, nebo až 13 % pokud se diabetes objevil u matky již před 8. rokem života. Pokud otec diabetik (DM1) má dítě

je pravděpodobnost výskytu DM1 u dítěte 7–9%. Pokud jsou oba rodičové diabetici (DM1), pak tato pravděpodobnost dosahuje 30 % [5,6].

2.3.2 Idiopatický diabetes mellitus 1. typu

Nemocní jsou absolutně závislí na externím přísunu inzulínu a mají sklon ke ketoacidóze jako u DM1, nejsou však prokazatelné známky autoimunitního procesu. Je silně dědičný a bývá popisován častěji v Africe a Asii. [5]

2.3.3 Diabetes mellitus 2. typu

Diabetes mellitus 2. typu (DM2) bývá většinou pozvolný, bez příznaků, k jeho zachytu dochází většinou náhodně. Nedochází k autoimunnímu zániku β -buněk. Na vzniku choroby se podílí genetická predispozice a některé faktory jako je obezita, stres a kouření. DM2 způsobuje nerovnováhu mezi sekrecí inzulínu a jeho účinkem v těle. DM2 se projeví, pouze pokud β -buňky se nedokážou vyrovnat se zvýšenými nároky na inzulín a přiměřeně zvýšit produkci. Slivka produkuje dostatek nebo nadbytek inzulínu, ovšem tělo se stalo rezistentní vůči inzulínu.

Léčba probíhá podáváním PAD, léků zvyšující citlivost na inzulín. Ovšem i DM2 může být léčena pomocí externího inzulínu, a to v těch případech kdy dochází k zániku β buněk vyčerpáním z předchozí dlouhodobé produkce nadbytku inzulínu. Asi 15 % nemocných, kteří se zpočátku léčí s DM2, postupně přejdou do klasifikace DM1 s pozvolným nástupem.

U DM2 se dědičnost na potomky špatně vyčísluje, jelikož k onemocnění dochází až v pozdějším věku a onemocnění může dlouho probíhat skrytě. Pokud se DM2 objeví u jednoho rodiče je cca 30 % pravděpodobnost, že se onemocnění objeví i u dětí. Pokud jsou diabetici (DM2) oba rodiče roste toto riziko na cca 70 %. Zdravým životním stylem lze tuto genetickou predispozici zabránit nebo ho alespoň oddálit o mnoho let [5].

2.3.4 MODY (maturity-onset type diabetes of the young)

Jde o diabetes mellitus s genetickou poruchou β buněk s dominantní autozomální dědičností. Tento druh cukrovky vzniká v mládí do 25 let a může být po dlouhou dobu léčen bez podávání inzulínu. Jde o poruchy genů transkripčních faktorů nebo genu glukokinázy. Transkripční faktory jsou důležité při fetálním vývoji slivky. Jde o onemocnění s vysokou pravděpodobností rozvoje vaskulárních onemocnění a komplikací. Pokud jde o poruchu genu pro glukokinázu je klinický průběh relativně příznivý. V současnosti je známo 6 podskupin MODY (MODY1-MODY6) [5].

2.3.5 Gestační diabetes mellitus (GDM)

Těhotenská cukrovka postihuje cca 2–4 % těhotných. Toto metabolické onemocnění většinou po porodu odezní samo. Cca 40–50 % žen, které měly GDM se do 10 let od porodu objeví buď DM1 nebo DM2. GDM se vyskytuje jak u zcela zdravých rodiček tak u budoucích maminek z tzv. rizikové skupiny. Mezi základní rizika patří obezita, kouření, výskyt cukrovky zejména u matky rodičky, vyšší věk rodičky, předchozí porozením mrtvého dítěte nebo více spontánních abortů.

Dítě rychle přibírá na váze a často váží více než 4000 g. Pokud se těhotenská cukrovka neléčí, hrozí vývojové vady dítěte a dítě se špatně adaptuje na mimoděložní prostředí. Často trpí nevyzrálou plicní tkání, způsobující komplikace při dýchání [5].

2.4 Léčba diabetu

Cílem komplexní léčby nemocného cukrovkou je zajištění plnohodnotného aktivního života blížící se co nejvíce běžnému normálnímu životu. Míru kompenzací diabetu hodnotíme především podle hladiny glykémie a ukazatelů dlouhodobé kompenzace neboli glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}). Musíme se ale také zajímat o krevní tlak, denní dávku inzulínu, hmotnost pacienta a obsah lipidů. Nemocný by neměl trpět žádnými z příznaků DM jako je žízeň, polyurie, atd. (viz výše). Nemělo by docházet k hypoglykemickým stavům, a lehké hypoglykemie je nutno omezit na minimum.

2.4.1 Dieta

Základní léčbou diabetu je dieta. Při lehkých formách diabetu může být léčbou jedinou. Podle České diabetologické společnosti je tato dieta totožná s pravidly racionální výživy a neliší se od prevence a léčby ostatních civilizačních nemocí. Pokud je nasazena i další léčba, stále by měla být dieta základem léčby. Cílem této diety je optimalizace krevních tuků a cukru, zmírnění komplikací diabetu a zlepšení celkového zdravotního stavu pacienta.

2.4.2 Perorální antidiabetika (PAD)

Základním předpokladem pro nasazení léčby PAD je dostatečné sekrece inzulínu slinivkou. PAD můžeme rozdělit do několika skupin lišící se místem a způsobem účinků.

- Snížením inzulínové rezistence
 - *Biguanidy* – projevuje se snížením glukogeneze v játrech a omezují vstřebávání glukózy ve střevech. Nezvyšují sekreci inzulínu a jejich podávání nemůže dojít k hypoglykemii. Nevážou se na plasmatické bílkoviny a všechny se vylučují ledvinami, nedochází tak k usazování v játrech. V České republice je registrován pouze účinná látka metformin. Používá se jako první lék, ihned po zachycení onemocnění a je možné ho kombinovat s většinou PAD či inzulínem. Léčba se zahajuje dávkami cca 500 mg/den, které se užívají během jídla nebo ihned po něm. S délkou léčby pak může docházet k pozvolnému zvyšování dávky až na 3000 mg/den (2000 mg u osob do 16 let). Přestože metformin může být užíván i při těhotenské cukrovce, v době laktace se nedoporučuje jeho užívání. Taktéž děti do 10 let by metformin neměly užívat. Metformin by měl být taktéž vysazen při RTG, CT a MRI vyšetření s kontrastními látkami a to v den vyšetření a následujících 48 hodin po vyšetření [5].
 - *Triazolidindiony (Glitazony)* – nejen že snižují inzulínovou rezistenci, také snižují produkci glukózy v játrech, snižují krevní tlak. U většiny nemocných se Glitazony používají jako druhá volba při neuspokojivé kompenzaci. Může být podáván jak společně s metforminem, při dovršení maximální denní

dávky metforminu, tak s ostatními PAD. Glitazony nesmí být používány v těhotenství, během laktace, ani u dětí do 18 let. Mezi nežádoucí účinky patří riziko poškození jater, častější zlomeniny kostí především u žen a může vést také k hmotnostním přírůstkům [5].

- Zvýšení sekrece inzulínu
 - *Deriváty sulfonylurey (DSU)* – zvyšují vnímavost β -buněk na glukózu a stimulují tak sekreci inzulínu a sekundárně dochází ze snížení hyperglykémie. DSU snižují zejména glykémii na lačno. Hyperglykémie snižuje absorpci DSU v trávicí soustavě, proto je nutné DSU požívat nejméně půl hodiny před jídlem. Jejich užívání bývá většinou doprovázeno užíváním metforminu. Mohou být taktéž užívány s večerní dávkou středně dlouhého inzulínu. Léčba DSU se nedoporučuje při graviditě a laktaci, při snížené funkci ledvin, nebo oběhové a respirační nedostatečnosti. Zvýšením sekrece inzulínu může dojít k hypoglykémii, která může být silnější než při léčbě inzulínem. Léčbu je nutno začít s minimálním dávkováním a postupně po dobu alespoň 2 týdnů zvyšujeme na požadovanou dávku [5].
 - *Nesulfonylureová sekretagoga (Glinidy)* – jsou označovány jako regulátory prandiální glykémie (glykémie po příjmu potravy). Jejich rychlý, ale krátký účinek neovlivňuje hyperglykémii na lačno. V porovnání s DSU mají mnohem menší riziko vzniku hypoglykémie. Pracují na podobném principu jako DSU jen s kratším účinkem. Začínají působit již 5–10 minut po perorálním užití a maximální účinek se dostavuje po 1 hodině. Doporučuje se jejich užívání kombinovat s metforminem. Nedoporučuje se užívat při graviditě, laktaci a při poruše funkce jater. Glinidy se užívají 20–30 minut před jídlem a platí pravidlo, pokud nejím, například při vyšetření na lačno, tak glinid neužívám [5].
- Zpomalení vstřebávání glukózy ze střev
 - *Inhibitory střevních alfa – glukosidáz* – omezují vznik a vstřebávání glukózy z potravy ve střevech, proto snižuje vzestup glykémie po jídle asi o 3 mmol/l. Může být indikována i při léčbě inzulínem u diabetiků všech typů. Pokud by vlivem jiné látky (inzulin, DSU,...) došlo k hypoglykémii nelze ji odvrátit sacharózou (řepný nebo třtinový cukr) ale pouze glukózou. Zpočátku se předepisuje dávkování 3krát denně 50 mg, po několika týdnech lze dávku zvýšit na 100 mg/3krát denně [5].

2.4.3 Inzulin

Hormon, který u zdravého člověka produkují Langerhansovy ostrůvky slinivky břišní. Pokud se u diabetika nenachází, nebo jen ve velmi omezené míře, musíme dodávat inzulin z externích zdrojů. Již v roce 1901 americký patolog Eugene Lindsay Opie přišel na souvislost mezi Langerhansovými ostrůvky a diabetem. V roce 1906 George Ludwig Zuelzer začíná zkoumat účinky pankreatické šťávy

na diabetickém psu, svůj výzkum ovšem nedokončil. V roce 1920 Frederick Banting, kanadský lékař a vědec přišel na to, že by bylo účinnější podávat pouze účinnou látku z pankreatické šťávy, proto mu byly zapůjčeny laboratoře na univerzitě v Torontu. Již o rok později se mu podařilo extrahovat účinnou látku, inzulin. Svůj způsob jak vyrobit inzulin předal zdarma univerzitě jako poděkování za zapůjčení laboratoří. Od roku 1922 začala Torontská univerzita produkovat inzulin. Kvůli enormním požadavkům ještě téhož roku předává Torontská univerzita výrobu inzulinu firmě Eli Lilly. V roce 1926 se začal inzulin vyrábět taky v Československu.

Přestože se jednalo o zvířecí inzulin, na léčbu diabetiků to nemělo vliv. Inzulin se získával z vepřových nebo hovězích pankreatů. Oba druhy inzulinu se od lidského mírně liší, vepřový inzulin o jednu aminokyselinu, hovězí se liší ve 3 aminokyselinách. Tento rozdíl neměl vliv ani na účinnost ani na toleranci lidského organismu. Vyráběl se z jatečných zvířat, tedy při porážce zvířete na maso byla slinivka vyjmuta a odeslána do továrny na výrobu inzulinu, kde se zpracovával a čistil.

Přes pokusy nahrazovat ve vepřovém inzulinu odlišnou aminokyselinu, za tu lidskou, se dnes vyrábí veškerý inzulin biosynteticky. Biosyntetický, neboli humánní inzulin je totožný s tím co vyrábí slinivka u zdravého jedince. Do DNA bakterie *Escherichia coli* (*E. coli*) nebo kvasinky *Saccharomyces cerevisiae* (potravinářská kvasinka) vloží lidský gen, konkrétně část 11. chromozomu. Poté z nich můžeme extrahovat čistý humánní inzulin.

Inzulinová analoga

Jde o upravený humánní inzulin s mírně pozměněnými aminokyselinami, tato změna způsobí jinou délku účinku inzulinu a jinou rychlost účinku. Například „ultrakrátký inzulin“ začíná účinkovat již za 10 minut po aplikaci, ale jeho účinek v těle je jen 2–4 hodiny. Dlouhodobě působící inzulin začíná působit až za cca 2 hodiny ale jeho účinek v těle je 20–36 hodin a nahrazuje tak bazální dávku [5, 7].

Druhy inzulinu

Podle délky působení a rychlosti účinků rozlišujeme inzulinové přípravky na:

- Ultrakrátce působící inzulinová analoga
- Krátký humánní inzulin
- Středně dlouhý působící humánní inzulin
- Dlouhodobě působící inzulinová analoga
- Míchaná bifázická analoga

Ultra krátká inzulinová analoga

Účinky ultra krátkých inzulinových analog se dostavují již za 10–15 minut po vpíchnutí. Největšího účinku dosahuje za 30 až 40 minut, ovšem jeho účinek v těle je pouze 2–4 hodiny. Inzulinová ultra krátká analoga se rychle vstřebávají z podkoží a nejlépe tak napodobují sekreci inzulinu vyvolanou jídlem, protože slinivka vyměšuje inzulin přímo do krve. Snižují hyperglykémii ihned při příjmu potravy a díky své délce účinku snižují riziko hypoglykemie mezi jídly. Výhody těchto analog jsou především možnost aplikovat těsně před jídlem nebo po jídle a tím i přizpůsobení dávky inzulinu k porci jídla [5,7,8].

Krátký humánní inzulin

Jedná se o totožný inzulin, jako produkuje slinivka, jeho účinek je ovšem opožděn pozvolným průchodem podkožím. K nástupu účinku dochází za 20–30 minut po aplikaci. Největšího účinku dosahuje za 1–2 hodiny a jeho účinek v těle je do 6 hodin. Délka působení je přímo závislá na aplikované dávce. Jeho aplikace se doporučuje 15–20 minut před jídlem. Mezi nevýhody tohoto inzulinu patří především nutnost aplikace delší dobu před jídlem, v době kdy pacient ještě neví kolik toho sní a následně hrozí vznik hypoglykemie mezi jídly [5, 7, 8].

Středně dlouhý působící inzulin (NPH inzulin)

Jedná se o humánní inzulin, kterému se změnil jeho fyzikálně chemické vlastnosti, snížením rozpustnosti a zpomalení absorpce inzulinu z podkoží. NPH inzuliny začínají působit 1–2 hodiny po aplikaci. Maximální účinek nastupuje za 4–9 hodin a v těle působí po dobu až 16 hodin. Je používán především jako „bed-time insulin“ tedy inzulin pro regulaci glykémie v noci, anebo pokrytí hyperglykémie během dne [5, 7, 8].

Dlouhodobě působící inzulinová analoga

Tento inzulin se používá pouze pro udržení bazální hladiny během celého dne. Ideálně by neměl mít žádný vrchol účinku (nebo jen minimální) a měl by mít dlouhý čas účinnosti. Začíná účinkovat 2–3 hodiny po aplikaci. Přestože by neměl mít vrchol působnosti, v praxi jej mívá mezi 10–18 hodinou, a v těle působí 24 až 36 hodin. Aplikují se jednou denně nezávisle na potravě.

Mezi hlavní výhody oproti NPH inzulinu patří menší riziko hypoglykemie, jelikož nemají nebo jen minimální vrchol působnosti a diabetik není nucen čekat do 22–23 hodiny, aby si aplikoval NPH inzulin na noc [5, 7, 8].

Mícháná bifázická analoga

Jedná se o směs ultra rychlého analogu a středně dlouhého inzulinu, v různých poměrech. Směs obou typů inzulinu zjednodušuje aplikaci a stačí jej aplikovat 2krát denně. Mezi nevýhody patří pevně stanovený poměr těchto inzulinu a nemožnost tak upravit zvláště bazální a bolusovou dávku inzulinu [5, 7, 8].

3. Technické řešení kontroly glukózy v krvi

Glukóza

Glukóza je monosacharid ze skupiny aldohexóz. V čistém stavu se jedná o bílou krystalickou látku sladké chuti. Podskupina D-glukóza je nezbytná pro funkci lidského těla. Jedná se o základní zdroj energie všech tkání. Pro některé buňky je glukóza jediným zdrojem energie [12].

Glykemický index (GI)

Jedná se bezrozměrnou jednotku, udávající rychlost využití glukózy v těle z konkrétní potravy. Glykemický index je definován jako plocha pod křivkou glykémie během 2 hodin od konzumace potravy, vyjádřeno jako procento plochy pod křivkou po požití stejného množství sacharidů ve formě čisté glukózy. Čistá glukóza má glykemický index 100. Potraviny s nízkým glykemickým indexem nevytváří tak velké zvýšení glykémie jako potraviny s velkým indexem. Mezi potraviny s nízkým glykemickým indexem patří především zelenina, ovoce, luštěniny, tmavý chléb, ořechy atd. Mezi potraviny s vysokým GI patří med, glukóza, brambory, pšeničná mouka a pivo [12].

3.1 Point-of-care testing (POCT, vyšetření u pacienta)

Provádění určitých měření nebo testů in vitro v mimolaboratorních podmínkách se nazývá point-of-care testing (POCT). Do češtiny se většinou nepřekládá. Pouze technická norma ČSN EN ISO 22870:2006 zavádí termín „vyšetření u pacienta“. Podle americké směrnice NACB z roku 2007 definuje POCT jako klinické vyšetření konané v blízkosti pacienta, typicky prováděné zdravotnickými pracovníky, kteří nemají primární laboratorní vzdělání, nebo prováděné pacienty samotnými (sebekontrola) s výsledkem vedoucí k možné změně péče o pacienta. Mezi POCT zahrnuje tato směrnice také self-monitoring(sebekontrola) pacientů, domácí vyšetření a dokonce i vzdálená měření. Místem péče o nemocného může být zdravotnické zařízení, ale třeba i domov, škola, sportoviště, apod. V současnosti se tedy připouští, že osobou provádějící POCT nemusí být výhradně zdravotnický pracovník, a že pod termín POCT lze zahrnout také sebekontrolu pacientů. Výsledky získané pomocí POCT jsou mnohdy podkladem závažných rozhodnutí v odborné nebo i laické zdravotní péči. Odbornou i laickou veřejností bývají chápány jako rovnocenné výsledkům in vitro měření v laboratoři, přitom ale mnohé prostředky POCT nejsou dostatečně a spolehlivě prověřeny a dokumentovány z hlediska základních analytických znaků použité metody měření.

Význam POCT glukometrie je v této směrnici hodnocen z pohledu EBM, a to paralelně pro diabetes I. a II. typu i gestační diabetes a je hodnocena jak samokontrola diabetiků, tak POCT realizované v klinickém prostředí.

3.2 Glukometr

Glukometry jsou přístroje stanovující množství glukózy v krvi. Cílem měření glykémie je zpřesnění léčby cukrovky, především u těch, kteří jsou léčeni inzulinem. Jedná se malý lehký přístroj pracující na principu elektrochemického nebo fotometrického jevu. Moderní glukometry obsahují elektronickou paměť a pomocí rozhraní USB nebo Bluetooth dokážou komunikovat s počítačem. Ovládání

glukometru by mělo být jednoduché a intuitivní, tak aby jej dokázali ovládat i starší a méně technicky založení jedinci.

Všechny současné glukometry pracují s testovacími proužky. Použití jednorázových proužků je snadné a bezpečné, nemůže dojít ke kontaminaci ani znečištění.

Glukometr je automatický přístroj, který se vložením testovacího proužku zapne a vyčká na nanesení kapky krve na konec testovacího proužku. Po nasátí krve do proužku proběhne chemicky nebo chemicko-fyzikální proces a elektronika pomocí algoritmu vyhodnotí hladinu glukózy v krvi. Tento údaj je zobrazen na digitálním displeji. Displej může zobrazovat data v různých jednotkách. V České Republice je využívána jednotka mmol/l, a většinou již bývá přednastavena. Pokud jde o glukometry dovezené ze zahraničí, může tam být nastavena jednotka mg/dl. Tyto jednotky mohou začínajícího se diabetika zmást, proto je nutné před prvním měřením si zkontrolovat na jaké jednotky je glukometr nastaven.

Součástí balení každého glukometru je odběrové pero-lanceta, díky němu můžeme získat krev pro vyšetření. Lanceta pracuje na principu pružiny, na níž je uchycena malá jehla. Lze u nich jednoduše nastavit hloubku vpichu. Díky povrchovému vpichu se po měření nevytvoří modřina v místě vpichu. Díky odběrovému peru nebývá problém odebrat krev i u malých dětí [11].

3.2.1 Enzymy používané ke stanovení glukózy

Metody pro stanovení glukózy jsou založené na enzymové oxidaci glukózy. Nejvíce se používají enzymy ze skupiny glukozaoxidáz (GOD) a glukózadehydrogenáz s pyrrolchinolin-chinonovým koenzymem (PQQ – GDH). Tyto enzymy byly poprvé izolovány z mikroorganismů *Aspergillus niger* a *Acinetobacter calcoaceticus*. Původní enzymy byly nahrazeny modifikovanými enzymy produkovánými jinými organismy za účelem zvýšení výtěžnosti, lepší čistoty, zvýšení aktivity, stability a specifity enzymu. Tyto dvě enzymové rodiny se liší svými redoxními potenciály, silou vazby mezi apoenzymem a kofaktorem, svými kosubstráty, číslem přeměny, Michaelisovou konstantou a selektivitou vůči glukóze. Kromě uvedených oxidačních enzymů bylo při stanovení glukózy popsáno také použití pyranozaoxidázy [13,14].

Glukozaoxidáza

Glukozaoxidaza používá jako akceptor elektronů kyslík. Koenzym flavin-adenin-dinukleotid (FAD) je silně vázán k apoenzymu GOD a reaguje s kyslíkem za vzniku peroxidu vodíku. GOD je pro glukózu relativně specifická (manóza interferuje nepatrně) [13,14].

Glukózadehydrogenázy

PQQ-glukózadehydrogenáza (D-glukóza ubichinon oxidoreduktáza) katalyzuje nejen oxidaci glukózy, ale i dalších sacharidů (např. maltózy). PQQ – kofaktor je středně silně vázán k apoenzymu v přítomnosti nadbytku iontů Ca^{2+} , které zároveň tuto vazbu stabilizují. Na rozdíl od FADH₂ není redukovaný koenzym PQQH₂ oxidován kyslíkem [13,14].

V poslední době se začínají používat další enzymy ze skupiny glukozadehydrogenáz. Tyto enzymy jsou ale stále ve stádiu laboratorního testování.

3.2.2 Principy detekce

Fotometrická detekce

Fotometrické stanovení glukózy je založeno na změně absorbance vhodné vlnové délky elektromagnetického záření, způsobené některým produktem či meziproduktem chemické reakce, jejíž součástí je samotná glukóza. Glukóza se oxiduje kyslíkem za katalýzy enzymem gluksooxidázou za tvorby glukonátu a peroxidu vodíku. Vzniklý H_2O_2 se stanovuje oxidační kopulací se substituovaným fenolem a 4-aminoantipyrinem za katalýzy enzymem peroxidázou. Vzniklý barevný produkt (chromogen tmavě červené barvy) absorbuje světelné záření při 498 nm. Množství tohoto chromogenu je úměrné koncentraci glukózy ve vzorku [13,14,15].

Testovací proužek pro fotometrickou metodu

Na povrch proužku je nanesená chemikálie reagující s glukózou změnou barvy. Jedná se o starší metodu, je méně přesná a dnes je téměř vytlačena přesnější elektrochemickou metodou [11].

Elektrochemická metoda

Jednou z nejčastějších metod je využití enzymu gluksooxidázy, který katalyzuje oxidaci glukózy kyslíkem a vzniká kyselina glukonová a peroxid vodíku. Peroxid vodíku je elektrochemicky redukován na vodu a vzniklý elektrický proud nebo prošlý elektrický náboj je úměrný koncentraci glukózy. Elektroodový systém je v bezprostředním kontaktu se vzorkem, který se před vlastním měřením neředí ani jinak neupravuje (nejčastěji krev, někdy plasma či sérum). Při stanovení se glukóza spotřebovává a současně se spotřebovává i kyslík ve vzorku rozpuštěný.



Měřenou veličinou bývá nejčastěji elektrický proud. V takovém případě se jedná o ampérometrické stanovení. Výsledek je málo citlivý ke změně objemu vzorku, ale může být ovlivněn změnou ve složení krve.

Méně často je měřenou veličinou elektrický náboj. Pak jde o coulometrické stanovení. Přímé coulometrické stanovení se provádí do úplného spotřebování analytu. Výsledek je ze své podstaty málo citlivý ke změnám ve složení krve, pokud nepřihlížíme k možným interferencím (např. léčiv). Je ovšem velmi citlivý na odchylky v objemu vzorku [13,14,15].

Testovací proužek pro elektrochemickou metodu

Jedná se o biosenzor obsahující enzymové elektrody. Jedna elektroda je pracovní a druhá referenční. Pracovní elektroda je nejčastěji vytvořena směsí uhlíkových částic. Referenční elektroda se nejčastěji vyrábí z AgCl. Některé proužky obsahují ještě třetí elektrodu, taktéž pracovní. Mezi elektrodami je

umístěna enzymová membrána s glukózo-oxidázou (GOD) nebo glukózo-dehydrogenázou (GDH). Oba tyto enzymy patří do skupiny oxidoreduktáz. Stanovovaná glukóza projde přes štěrbinu do enzymové membrány, kde chemickou reakcí dojde ke změně vodivosti membrány, změna této vodivosti je změřena glukometrem a matematickým algoritmem převedena na hodnotu glykémie. Hodnota odporu uvnitř proužku dosahuje hodnot několika $k\Omega$ v závislosti na výrobci a druhu glukometru [11,14].

Tabulka 1: Seznam používaných testovacích proužků v ČR[14]

Firma	Název testovacího proužku	Druh enzymu	Princip vyhodnocení
Abbott Diabetes Care	CoZmonitor	PQQ-GHD	coulometrické
	Freestyle	PQQ-GHD	coulometrické
	FreeStyle Flash	PQQ-GHD	coulometrické
	FreeStyle Freedom	PQQ-GHD	coulometrické
	FreeStyle Freedom Lite	PQQ-GHD	coulometrické
	FreeStyle Mini	PQQ-GHD	coulometrické
	FreeStyle Tracker	PQQ-GHD	coulometrické
	Optium Omega	PQQ-GHD	coulometrické
	Optium	NAD-GDH	ampérometrické
	Optium Xceed	NAD-GDH	ampérometrické
	Precision PCx	NAD-GDH, GOD	ampérometrické
	Precision QID	GOD	ampérometrické
	Precision Xceed	NAD-GDH	ampérometrické
	Precision Xceed Pro	NAD-GDH	ampérometrické
	Precision Xtra	NAD-GDH	ampérometrické
	Soft-Sence	NAD-GDH	ampérometrické
	Soft-Tact	NAD-GDH	ampérometrické
Arkray	Advance Intuition	GOD	ampérometrické
	Advance Microdraw	GOD	ampérometrické
	Assure II	GOD	ampérometrické
	Assure III	GOD	ampérometrické
	AssurePro	GOD	ampérometrické
	Quick Tek	GOD	fotometrické

	Glucocard X-meter	PQQ-GDH	ampérometrické
	Glucocard 01	GOD	ampérometrické
Bayer Healthcare	Ascensia Contour	PQQ-GDH, FAD-GDH	ampérometrické
	Ascensia Contour TS	FAD-GDH	ampérometrické
	Ascensia Breeze	GOD	ampérometrické
	Ascensia Breeze 2	GOD	ampérometrické
	Ascensia Brio	GOD	ampérometrické
	Ascensia Confirm	GOD	ampérometrické
	Ascensia Dex	GOD	ampérometrické
	Ascensia Elite	GOD	ampérometrické
	Ascensia Entrust	GOD	ampérometrické
	Ascensia Espirit	GOD	ampérometrické
Lifescan, Inc.	Fast Také	GOD	ampérometrické
	InDuo Systém	GOD	ampérometrické
	One Touch Basic	GOD	fotometrické
	One Touch Fast Take	GOD	ampérometrické
	One Touch Profile	GOD	fotometrické
	One Touch SureStep	GOD	fotometrické
	One Touch II	GOD	fotometrické
	One Touch Ultra	GOD	ampérometrické
	One Touch Ultra 2	GOD	ampérometrické
	One Touch Ultra Mini	GOD	ampérometrické
	One Touch Ultra Smart	GOD	ampérometrické
Roche Diagnostics	Accu-Chek Active/S System	PQQ-GDH	fotometrické
	Accu-Chek Advantage	PQQ-GDH	bi-ampérometrické
	Accu-Chek Aviva	PQQ-GDH	bi-ampérometrické
	Accu-Chek Comfort	PQQ-GDH	bi-ampérometrické
	Accu-Chek Compact	PQQ-GDH	fotometrické
	Accu-Chek Compact Plus	PQQ-GDH	fotometrické

Roche Diagnostics	Accu-Chek Complete System	PQQ-GDH	bi-ampérometrické
	Accu-Chek Go/Go S System	PQQ-GDH	fotometrické
	Accu-Chek GTS/GTS Plus	PQQ-GDH	bi-ampérometrické
	Accu-Chek Inform Systém	PQQ-GDH	bi-ampérometrické
	Accu-Chek Integra Systém	PQQ-GDH	fotometrické
	Accu-Chek Perfoma	PQQ-GDH	ampérometrické
	Accu-Chek Sensor	PQQ-GDH	bi-ampérometrické
	Accu-Chek Voicemate	PQQ-GDH	bi-ampérometrické
Nova Boimedical	StatStrip	mix	ampérometrické

3.3 Přesnost měření pomocí osobních glukometrů

Přestože jsou pacienti a řada převážně menších nemocnic odkázáni na měření glukózy v krvi pomocí osobních glukometrů, a podle této hodnoty upravují léčbu, u některých glukometrů nemusí být jejich přesnost dostačující. Podle normy ISO 15197 z roku 2003, která udává přesnost změřených výsledků, a kterou musí všechny glukometry vyrobené od roku 2004 splňovat. Podle normy musí být 95 % změřených výsledků v rozmezí $\pm 20\%$ pro hodnoty nad 4,2 mmol/l v porovnání se skutečnou hodnotou glykémie. Pro hodnoty pod 4,2 mmol/l se musí výsledky nacházet v rozmezí $\pm 0,83$ mmol/l od skutečné hodnoty. Splnění této normy je podmínkou pro získání certifikátu CE. Přestože přesnost $\pm 20\%$ se zdá být dosti nepřesná, řada glukometrů tuto podmínku splní jen těsně, a pokud dojde ke zpřísnění pravidel v roce 2016, budou mít někteří výrobci problém na evropském trhu, jelikož nesplní podmínky pro získání certifikátu CE a jejich výrobek tak nebude moci být prodáván.

Podle testů, které provedl německý Institut pro diabetologické technologie, který testoval glukometry prodávané v Německu, tj. s certifikátem CE. Z 34 glukometrů, které byly testovány, splnila všechna kritéria jen 27 (tj. cca 80 %) glukometrů. Pokud by postupoval podle zpřísněných podmínek, které vstoupí v platnost od roku 2016, uspělo by jen 18 glukometrů (tj. cca 53 %). Přestože podmínky v laboratoři německého Institutu pro diabetické technologie mohou být mírně odlišné od laboratoří CE, tak velký rozdíl v přesnostech by neměl vzniknout [16].

Ve školní laboratoři budeme taktéž měřit přesnost glukometru (viz níže) a naše naměřené výsledky bychom chtěli předat nemocnicím nebo pacientům, tak aby kupovali pouze kvalitní a přesné glukometry.

3.4 Vyšetření v laboratoři

Vyšetření krve v laboratoři je mnohem přesnější, a lze získat jedním odběrem komplexní krevní obraz (leukocyty, erytrocyty, trombocyty, obsah hemoglobinu, atd.) sloužící pro zjištění celkového zdravotního stavu pacienta. U diabetika nás ovšem nejvíce zajímá hodnota glykémie a hodnota glykovaného hemoglobinu.

3.4.1 Glykovaný hemoglobin (HbA_{1c})

HbA je hemoglobin, který je glykován na svém T-terminálním β-řetězci (β-(N-1-deoxyfruktosyl) hemoglobin)

HbA_{1c} vzniká glykací bílkovinného řetězce hemoglobinu na N-terminální valin a lysinový zbytek. Glykace je neenzymatická reakce glukózy a NH₂ skupiny bílkoviny. Glykace probíhá na všech sérových proteinech. Míru glykace určuje koncentrace glukózy a době působení glukózy. Glykovaný hemoglobin udává informaci o průměrné glykemii za určité časové období, odpovídající poločas rozpadu bílkoviny což je cca 4 měsíce. V dnešní době je glykovaný hemoglobin považován za nejdůležitější parametr cukrovky. Přestože glykémie posledních týdnů před měřením má větší vliv na HbA_{1c}, než glykémie dosáhnuté v dřívějších týdnech, jedná se o stabilní a dobře vypovídající parametr. U diabetiků léčených inzulínem by vyšetření mělo být prováděno jednou za 3 měsíce, u dlouhodobě stabilních diabetiků léčenými PAD alespoň 2krát za rok. U gravidních diabetiček a malých dětí (do 3 let) by mělo vyšetření probíhat každý měsíc [5].

V České republice je používána klasifikace IFCC. U zdravých osob by měla hodnota HbA_{1c} být v rozmezí 2,8–3,8 %. U diabetiků se jej snažíme udržet do hodnoty 4,5 % (výjimečně až 6 %). Přestože HbA_{1c} ukazuje průměrnou glykemií, jejich hodnoty nejsou totožné a průměrnou glykemií musíme spočítat podle rovnice:

$$\text{Průměrná glykémie} = 1,583 \cdot (0,915 \cdot \text{HbA}_{1c} + 2,15) - 2,52$$

Tabulka 2: Příklad přepočtu hodnoty HbA_{1c} na průměrnou glykemií

Hodnota HbA _{1c} (%) podle IFCC	Přibližná průměrná glykémie (mmol/l)
3 %	5,23
3,5 %	5,95
4 %	6,67
4,5 %	7
5,3 %	8,61
6,5 %	10,1
7,3 %	11,7

4. Prostředky pro aplikací inzulínu

V minulosti se používal inzulín s koncentrací 40 I.U. neboli 1 ml. inzulínového přípravku obsahuje 40 „mezinárodních jednotek“. V současné době již všichni výrobci inzulínu a diabetických pomůcek pracují s inzulínem 100 I.U., tudíž 1 ml. léčebného přípravku obsahuje 100 jednotek. Jelikož dochází stále k miniaturizaci, začínají se objevovat pomůcky pracující s inzulínem 400 I.U. Jedná se o vysoce koncentrovaný inzulín, kde 1ml přípravku obsahuje 400 jednotek, a je tak kladen vysoký důraz na přesnost dávkovačů inzulínu. Inzulín 400 I.U se zatím používá především ve výzkumech, ale je jen otázkou času, kdy se začne distribuovat mezi populaci a vytlačí tak 100 I.U. inzulín, který se používá v současnosti [5].

4.1 Manuální aplikátory

4.1.1 Inzulínová injekční stříkačka (inzulinka)

Přestože jde o zastaralý způsob aplikace inzulínu, stále se tento způsob aplikace používá především v nemocnicích při dočasné léčbě inzulínem anebo u starších lidí odmítajících přechod na inzulínová pera nebo inzulínové pumpy. Při aplikaci inzulínu injekční stříkačkou je nutné dávat pozor na označení 100 I. U. (U-100), tak aby nedošlo k záměně s označením 40 I.U. (U-40), které se používaly v minulosti a mohlo by dojít ke smrti pacienta na hypoglykémii, z důvodu předávkování inzulínem.

4.1.2 Inzulínová pera

Inzulínová pera má většina diabetiků, a mají spoustu výhod oproti injekčním stříkačkám – inzulinkám. Mezi hlavní výhodu patří to, že inzulínové pero se nemusí před použitím plnit inzulínem, ten je uložen v peru v tzv. „cartridge“ což je plastová nebo skleněná nádobka obsahující většinou 3 ml (300 I. U.) inzulínu nebo analoga. Mezi další výhody patří větší přesnost dávky inzulínu a pohodlí při aplikaci. Na konci každého pera je závit pro našroubování nové jehly, pokud se otupí, lze ji rychle a jednoduše vyměnit za novou ostrou jehlu. V dnešní době má diabetik nárok na 200 jehel ročně, které mu zaplatí zdravotní pojišťovna. Taktéž inzulínové pero je hrazeno ze zdravotního pojištění, konkrétně jedno pero za 3 roky do výše 1500 Kč, nebo 2 pera za 3 roky pokud diabetik užívá 2 druhy inzulínu.

Na trhu je spousta inzulínových per lišící se designem nebo přídatnými funkcemi. Například společnost Eli Lilly vytvořila pero s digitálním displejem a zaznamenává až 16 posledních dávek, včetně času aplikace. Tento displej pomáhá zdokonalit léčbu nejen lékaři, který si může najít, jak důsledně pacient dodržoval léčbu, ale také pacientovi jelikož se pro ně stává aplikace inzulínu rutinou a přestanou si pamatovat kdy a kolik inzulínu si aplikovali. Taktéž rodiče mohou kontrolovat, zdali si dítě aplikovalo inzulín [10].

4.2 Automatické aplikátory-Inzulínové pumpy

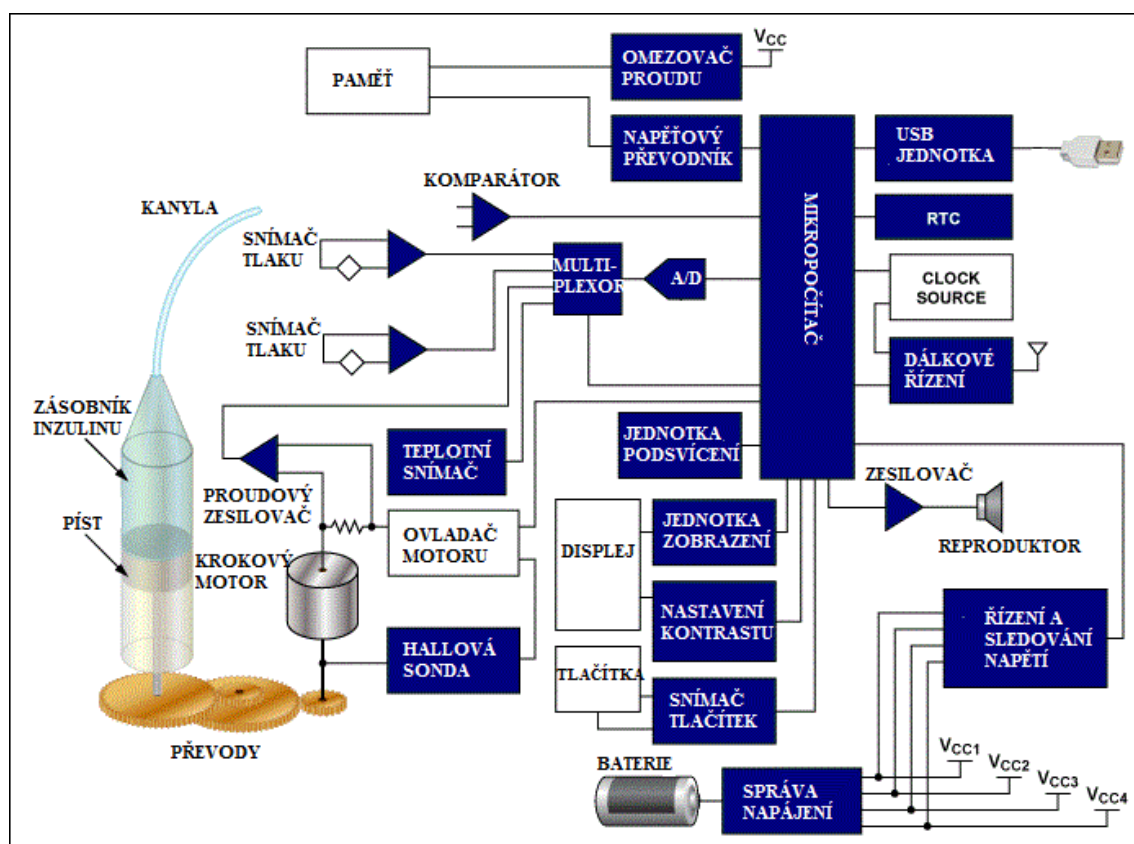
Léčba inzulínovou pumpou je optimálním a fyziologickým způsobem léčby diabetu. Inzulínová pumpa je mikroprocesorem řízený dávkovač inzulínu. Jedná se o malou krabičku, velikosti mobilního telefonu, spojenou s tělem pacienta tenkou hadičkou – kanylou. Umožňuje pravidelně v krátkých časových okamžicích dávkovat malé množství inzulínu, tak jako to provádí slinivka, čemuž se říká

bazální dávka. Pumpy umožňují nastavení několika bazálních dávek v průběhu dne, a tím se přizpůsobit dennímu rytmu pacienta. Mimo bazální dávku pumpa dává také bolusovou dávku, dávku kterou si pacient navolí podle druhu a množství aktuálně přijaté potravy. Pacient si také může nastavit, jak chce bolusovou dávku nadávkovat, zdali chce aplikovat všechnu bolusovou dávku najednou, nebo část dávky přijmout ihned a část rozložit do určitého časového úseku nebo celou bolusovou dávku rozložit do časového úseku. Možnosti bazální dávky určuje především pacient podle druhu potravy, například rozložení do určitého časového období se používá při příjmu potravy bohaté na pomalé sacharidy – škroby [5].

Dnešní inzulínové systémy mají spoustu vymožeností zlepšující komfort pacienta. Některé pumpy jsou vodotěsné, umí komunikovat s počítačem a s mobilním telefonem, mohou být vybaveny dálkovým ovladačem, dokážou komunikovat s glukometrem a pacientovi poradit jak velkou bolusovou dávku aplikovat, umožňují zobrazení grafu vývoje glykémie ze systému kontinuálního monitorování glykémie.

Inzulínová pumpa se řadí do typu léčby, které zkráceně říkáme CSII, tato zkratka pochází z anglických slov „continuous subcutaneous insulin infusion“. V českém překladu se většinou setkáme se slovním spojením „souvislá podkožní inzulínová infuze“.

4.2.1 Princip činnosti inzulínové pumpy



Obrázek 4: Blokové schéma inzulínové pumpy. Vytvořeno podle [33]

Pacient nastaví požadovanou dávku pomocí klávesnice. Tato data následně zpracuje mikropočítač a vydá pokyn ovladači motoru, který spustí motor. Otáčivý pohyb je zpomalen převody a na pístu se závitěm se tento pohyb přemění na pohyb posuvný, který začne vytlačovat inzulin ze zásobníku do kanyly. V zásobníku jsou snímače tlaku, které například při zalomení kanyly spustí poplach a dojde k zastavení motoru. Všechny důležité informace jsou průběžně zobrazovány na displeji inzulinové pumpy. Některé věci mohou být uloženy do paměti a následně přes USB port přeneseny do počítače.

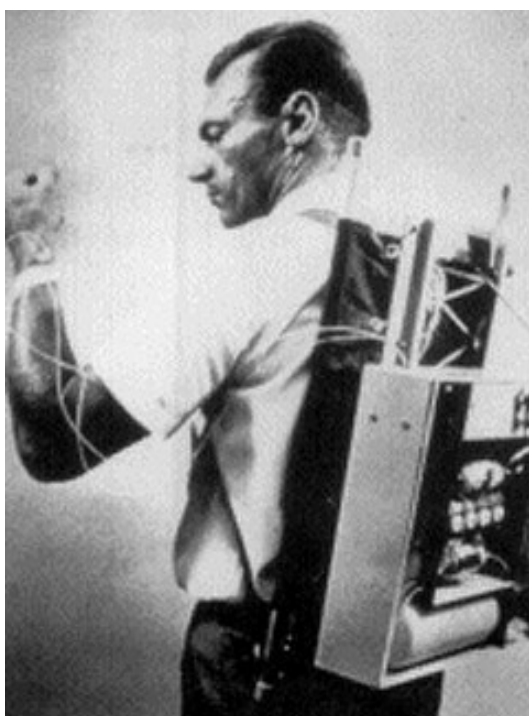
5. Vývoj infuzní techniky

Od počátku léčby diabetu, byla snaha odborníků o co nejfyziologičtější dávkování inzulínu, ovšem s injekčními stříkačkami – inzulinkami to bylo dosti obtížné. Znamenalo by to, aplikovat si inzulín několikrát za hodinu, což samozřejmě není možné. Proto se vědci snažili vyvinout čerpadlo, které by postupně inzulín dávalo.

5.1 Baťoh stále na zádech

V roce 1964 dr. Arnold Kadish představil první inzulínovou pumpu. Přesto že to byl jen prototyp, na svou dobu byl velmi pokrokový. Zařízení dokázalo 3x za minutu vyhodnocovat vzorky z žilní krve a následně aplikovat inzulín, nebo glukagon. Jednalo se tedy o bi-hormonální pumpu. Pokud zařízení vyhodnotilo, že je hodnota glykémie vyšší než 150 mg/dl (cca 8,35 mmol/l) dodávalo inzulín pro snížení glykémie. Pokud přístroj vyhodnotil glykémii nižší než 50 mg/dl (cca 2,8 mmol/l) dodal glukagon pro zvýšení glykémie. V případě, že byly výsledky v rozmezí 50–150 mg/dl obě čerpadla byly zastaveny, a přístroj pouze měřil glykémii. Protože v té době nebyly technické prostředky, na to aby bylo dávkováno tak malé množství inzulínu, bylo nutné inzulín i glukagon ředit fyziologickým roztokem což sebou neslo jistá rizika.

Velkou nevýhodou této bi-hormonální pumpy, a také hlavním důvodem nerozšíření byly obrovské rozměry a váha. Tato pumpa vypadala jako obrovský baťoh a vážila více jak 10 kg.



Obrázek 5: Dr. Arnold Kadish se svou inzulínovou pumpou [49]

Dr. Arnold Kadish byl taky průkopníkem v tom, jak by měla fungovat tzv. „umělá slinivka“ o kterou se dnes snaží většina výrobců techniky pro léčbu diabetu. I když od představení této pumpy uběhlo už více než 50 let. Stále není na trhu přístroj, který by fungoval jako „umělá slinivka“, i když probíhá v této souvislosti mnoho klinických výzkumů s prototypy [17,18].

Koncem 60. let 20. stol. se snažilo několik vědeckých týmů zpřesnit a zdokonalit přístroj, jehož prototyp vymyslel dr. Kadish. Ovšem vedlo to pouze k ještě větší monstróznosti.

V roce 1973 byl představen přístroj BioStar. Jednalo se také o bi-hormonální pumpu s kontinuálním měřením glykémie. Jednalo se však o ještě větší přístroj určený výhradně pro výzkumné aktivity ve zdravotnických zařízeních. Biostar byl vybaven tiskárnou, na které bylo možné tisknout grafy vývoje glykémie. Lékaři tak měli přehled o tom, jak se vyvíjí glykémie v průběhu dne.

5.2 Nositelné pumpy

Za první nositelnou inzulinovou pumpu se dá považovat ta, kterou navrhnul a sestrojil v roce 1972 Dean Kamen. Jeho záměrem bylo vytvořit malý dávkovač léků pro použití v onkologii, neonatologii a podobně, proto není v pumpě ani monitoring glykemie ani pumpa pro glukagon. Protože se ale jednalo o první malý infuzor, začal se používat i jako inzulinová pumpa. Tento účel to plnilo tak dobře, že několik výrobců zdravotnické techniky začalo vyvíjet vlastní inzulinové pumpy. Jednalo se o model AutoSyringe AS-2C, který byl z dnešního pohledu stále ještě obrovský, nicméně dal se snadno přenášet v malém příručním zavazadle. Je ovšem popsáno mnoho incidentů, kdy si chtěl pacient v restauraci aplikovat bolusovou dávku a byla přivolána policie ze strachu z výbušného systému.

Obsluha pumpy nepatřila k těm nejjednodušším, především proto, že mohly být použity injekční stříkačky různých velikostí. Dávka se pak musela složitě přepočítávat a přizpůsobovat podle stupnice na kraji pumpy. Nastavení dávky probíhalo pomocí otočných ukazatelů, kdy se nastavovala vzdálenost posunu za čas. Čas bylo možno nastavit skokově v krocích 1, 2, 4, 8, 16, 32, 48, 64 a 96 minut [34].



Obrázek 6: Lineární dávkovač AutoSyringe AS-2C [34]

Pumpa nepracovala kontinuálně. Vždy aplikovala požadovanou dávku a poté přestala aplikovat do doby, než uběhne další nastavený časový úsek. Pokud měla pumpa dávkovat „kontinuálně“ nastavoval se časový úsek na hodnoty 1, 2, 4 minuty, což se podobalo kontinuální aplikaci. Rozměry této pumpy byly cca 6,4 x 18,3 x 7,3 cm a vážila téměř 0,5 kg.



Obrázek 7: Lineární dávkovač AutoSyringe AS-2C [34]



Obrázek 8: AutoSyringe AS-6C [34]

Tato pumpa byla v roce 1980 nahrazena modelem AutoSyringe AS-6C. Tato pumpa byla již natolik přesná, že dokázala dávkovat U-40 inzulin a v porovnání s předchůdcem byla i mnohem menší. Pumpa již měla předepsaný rozměr injekční stříkačky a odpadala tak povinnost dávku přepočítávat jak u předcházejícího modelu. Do stříkačky se vešel 1 ml inzulinu U-40. Ve spodní části obrázku jde vidět 7,2 V baterie, která vydržela na jedno nabití asi 24 hodin.

Řídící elektronika dokázala upozornit uživatele alarmem na vysoký tlak v kanyle nebo na nízkou kapacitu baterie. Rozměry této pumpy byly cca 8,6 x 16,0 x 2,5 cm a vážila necelých 300 gramů [34].

Všechny výše zmiňované dávkovače měly jednu obrovskou nevýhodu, a to že dodávaly inzulin přímo do žíly. To sebou neslo rizika v podobě trombóz, zánětů žil a otrav krve v souvislosti s dlouhodobou intravenózní infúzí. Další nevýhodou těchto systémů bylo příliš rychlé snížení glykémie, což sebou neslo rizika hypoglykemického šoku.

Proto již v roce 1970 v londýnské nemocnici Guy, po zkušenostech s ruční aplikací inzulinu tj. pomocí „inzulinek“ začali vymýšlet jak se těmto problémům vyhnout. Zkoušeli přestat aplikovat inzulin intravenózně, ale pouze subkutánně (do podkoží). V roce 1974 si toho všiml profesor Harry Keen a začal se zabývat rozdíly v léčbě. Zjistil, že u pacientů léčených subkutánně dochází k lepší kontrole glykémie než u pacientů léčených intravenózně. Na základě této studie Keen a John Pickup začínají uvádět do praxe techniku „Kontinuální subkutánní infuze inzulinu“ (CSII).

V roce 1976 přichází prototyp pumpy Mill Hill Infuser. Byla to první pumpa určená pro techniku CSII, protože uměla dávkovat inzulin opravdu kontinuálně. V roce 1980 přichází tato pumpa na komerční trh a stává se z ní první inzulinová pumpa, která je komerčně prodávána. Její infuzní set měl zaváděcí křídélka a kovovou kanylu, proto se taky často používalo označení „butterfly“. Aplikace



Obrázek 9: Inzulinová pumpa Mill Hill Insuser [34]

infuzního setu byla tak jednoduchá, že ji zvládl i naprostý laik. Baterie v této pumpě vydržela již 14 dní. Velkou nevýhodou bylo pevné nastavení bazální dávky. Pumpa se proto vyráběla v 10 provedeních, podle předem nastavené bazální dávky. Rozměry této pumpy byly cca 7,2 x 14,5 x 2,5 cm a vážila 300 g.



Obrázek 10: inzulinová pumpa Promedos E1.
Foto pořízeno na výstavě "Historie léčby diabetu inzulinem"
v Luhačovicích

V roce 1980 představuje svou pumpu také německá společnost Siemens. Jde o model Promedos E1. Přestože tato pumpa již měla možnost nastavení bazální dávky, tuto dávku nastavil lékař a poté do ní pacient již nezasahoval. Šlo o velmi jednoduchou a malou pumpu, která byla především v západní Evropě značně rozšířena. Její malé rozměry ovšem nedovolovaly umístění baterie s větší kapacitou, tudíž se musely velmi často měnit. Tuto pumpu měl i první český pacient s inzulinovou pumpou. Pořídil si ji sám při jedné návštěvě SRN [35].



Obrázek 11: První programovatelná pumpa C.P.I.9100 [34]

Na začátku roku 1982 přichází společnost Lilly s pumpou C.P.I. 9100. Jedná se o první pumpu s programovatelnou bazální dávkou. Velikost bazální dávky se musela nastavovat vždy jednou denně, z důvodů absence paměti RAM.

Pacient si ale mohl sám navolit, jakou bazální dávku si aplikuje. Dávka se tudíž mohla přizpůsobit dané činnosti, kterou pacient v ten daný den hodlal dělat.

Tato pumpa přináší taky revoluci v přesnosti. Z dosud používaného inzulinu U-40 přechází tato

pumpa na inzulin U-100, který je mnohem koncentrovanější, a do zásobníku se tak vejde inzulin na několik dní. Spousta pacientů se na tuto

pumpu bohužel dívalo skrz prsty. Zdála se jim složitá, a mnoho z nich mělo strach z nového inzulinu.

V roce 1983 přichází nástupce této pumpy, jde o model CPI Betatron II.

V tom samém roce představuje společnost Medtronic svou revoluční pumpu MiniMed 502. Oproti svým předchůdcům byla výrazně menší a lehčí. Ve světě to byla velmi oblíbená pumpa především pro své malé rozměry a jednoduché ovládání. Pumpa používala 3 ml zásobník na inzulin a byla určena pro použití inzulinu U-40. Dokázala dávkovat bazální dávky od 0–7,2 j/hod. s krokem nastavení po 0,1 jednotce. Bolusové dávky mohly být nastaveny od 0–10 jednotek taktéž s krokem 0,1 jednotky. Pumpa je vybavena několika alarmy, jako je nízký stav baterie, vysoký tlak v kanyle a podobně [38].



Obrázek 12: Pumpa MiniMed 502 [34]

V roce 1985 přichází společnost Hoechst s pumpou H-Tron MRS-1. Je programovatelná pomocí speciálního programátoru pro lékaře, který umožňuje tisk nastavených dávek a je možno ho archivovat ve zdravotní dokumentaci pacienta. Díky externímu programátoru bylo možné nastavit více bolusových dávek během dne [35].



Obrázek 13: Pumpa H-tron MRS-1 včetně programátoru. Foto pořízeno na výstavě "Historie léčby diabetu inzulinem" v Luhačovicích



Obrázek 14: První pumpa vyrobená v Československu. Foto vlastní, ze sbírky Marie Libichové

dávka musela být zadána pomocí tužky či nějakého ostřejšího předmětu. Bazální dávka mohly být nastavena v rozsahu 0,24–3,3 j/hod a bolusová dávka mohla být zadána pouze v dávkách 1, 33, 2, 66, 5, 33, 10, 66 jednotek s dobou dávkování 1, 5, 3, 6, 12 minut. Velkým problémem byly chybějící infuzní sety, proto si je taky někteří pacienti vyráběli po domácku ve svých dílnách a garážích. V postupu zavádění inzulinových pump v Československu docházelo často k improvizacím, nebylo možné se opřít o zahraniční postupy, protože v zahraniční literatuře byly vždy popsány pouze výsledky a úspěchy léčby, nikoliv však postup jak pacienty edukovat a jak nastavit léčbu. Dalším problémem v Československu byl nulový počet glukometrů, proto pacienti množství inzulinu pouze odhadovali a ne zřídka se dostali do hypoglykemie. Některé verze měly akustický alarm nízkého napětí baterií [49].

V roce 1987 přichází na trh pumpa MiniMed 504 od společnosti Medtronic, jednalo se o podobnou pumpu jako MiniMed 502. U této pumpy si může pacient nastavit jaký chce používat inzulin. Má na výběr buď z U-40 nebo U-100. Bazální dávky bylo možno nastavit v rozsahu 0–7,2 jednotek s krokem 0,1 jednotky. U bolusových dávek bylo možno aplikovat 0,1–10 jednotek pro inzulin U-40 nebo 0,1–25 jednotek pro inzulin U-100, vždy s krokem 0,1 jednotky. Pro napájení jsou použity tři 1,5 V baterie, které v průměru vydrží asi jeden měsíc. Souběžně s touto pumpou přichází pumpa Minimed 404SP která je totožná, obsahuje však jiný software umožňující dávkování léčiv. Obě dvě pumpy dosahovaly přesnosti $\pm 2\%$ [38].

V tom samém roce navíc Medtronic představuje nový infuzní set Sof-SET ve kterém je nahrazena kovová jehla plastovou kanylou a je tak zlepšena bezpečnost a pohodlí pacienta.

Koncem 80. let přichází prototypy další Československé pumpy, konkrétně jde o pumpu DI2-PC. Šlo o mnohem modernější a menší pumpu, než jakou byla IP 1003. Pumpa obsahovala nabíjecí akumulátor. Dávka inzulinu se volila tlačítky a zobrazovala se na displeji. Tato pumpa byla vodotěsná a měla být vyráběna ve společnosti METRA



Obrázek 15: Prototyp československé pumpy DI2-PC. Foto vlastní, ze sbírky Marie Libichové

Blansko. Kvůli revoluci v roce 1989 bohužel z plánu vyrábět pumpu DI2-PC sešlo, protože se začaly dovážet zahraniční pumpy s dokonalejšími bezpečnostními prvky. Pomocí prototypů této pumpy bylo léčeno experimentálně 5 pacientů [49].

S rozvojem mikroprocesorové techniky se v 90. letech minulého století objevuje nepřeberné množství infuzní techniky. Není tak možné zachytit přesný historický vývoj. Dnešní inzulinová infuzní technika je popsána níže v kapitole zabývající se srovnáním infuzní techniky.

6. Vývoj prostředků pro zjištění hladiny cukru

Stanovení množství cukru v těle bylo možné již v roce 1780, kdy Francis Home přichází s metodou pro zjištění množství cukru v moči. Smíchal moč s kvasinkami a po 4 hodinách v 15 °C zjistil podle množství kvasinek obsah cukru v moči.

V polovině 19. století přichází první kolorimetry a polarimetry zjišťující množství cukru z krve. Tyto přístroje byly založené na fyzikálních vlastnostech světla, jako je lom, odraz atd.

V této práci se zabývám přístrojovým vybavením, proto bych tuto velice obsáhlou část historie vynechal, a začal bych se zabývat až prvními elektrickými glukometry, ty přichází na trh až koncem 60. let minulého století.

6.1 První generace glukometrů-fotometrické snímače

V roce 1968 přichází Anton Clemens s myšlenkou na automatický glukometr. Proto v roce 1970 přichází s glukometrem Ames Reflectance Meter (ARM). Byl určen především pro nemocnice nebo ordinace lékařů, protože byl příliš drahý a těžký. Přístroj stal cca 650 amerických dolarů a vážil více jak 1,2 kg. Měření trvalo asi 60 s. Pracoval na principu měření průchodů světla přes vzorek krve. Po každém měření musel vymýt, protože mohlo dojít ke kontaminaci části přístroje. Pro měření bylo nutné cca 100 µl krve což odpovídá asi 4 kapkám krve [34,35].



Obrázek 16: První glukometr Ames Reflectance Meter [34]



Obrázek 17: Glukometr Ames Eyetone [34]

V tom samém roce japonská firma Kyoto-Daiichi (později Arkray) odkupuje část práv na ARM a vyvíjí na jeho základě modifikaci Ames Eyetone, který představuje v roce 1972. Oproti předchůdci je mnohem levnější a lehčí, především z důvodů odstranění ocelových baterií. Dosahoval také větší přesnosti, té bylo dosaženo možnosti přepínání rozsahů měření. Měřicí rozsah přístroje je 10–400 mg/dl (0,6–22,2 mmol/l) [34,35].

V roce 1974 přichází společnost Boehringer Mannheim s glukometrem Reflomat. Pro měření na opakovaně použitelném měřicím proužku již stačí „pouze“ 30 μ l krve. Zpočátku určen pro ordinace a nemocnice, později se začíná uplatňovat i u některých pacientů. Dokáže měřit glykémii v rozsahu 70–350 mg/dl (3,33–19,4 mmol/l). Pro svou činnost potřeboval neustálé připojení k elektrické síti. Pokud došlo k odpojení, musel být znova kalibrován a tento úkon trval 5–10 minut [35].



Obrázek 18: Glukometr Reflomat [35]



V roce 1980 přichází první digitální glukometr. Dextrometer od společnosti Ames byl velmi oblíbený u pacientů, především těch amerických. Byl vybaven duálním napájením, tj. možnost připojení do zásuvky nebo provoz na baterie. Přestože dosahoval větší přesnosti, v zemích britské monarchie byl zakázán z důvodů údajné složitosti.

Obrázek 19: Glukometr Dextrometer [47]

Z důvodů zakázání Dextrometru přichází v roce 1981 britská společnost Medistron s glukometrem Glucochek. Pro svůj glukometr využívala testovací proužky japonské firmy Eiken. Bohužel tento glukometr se moc neprosadil z důvodů nepřesnosti a častých technických problémů. Byl taky příliš pomalý, délka jednoho měření trvala až 2 minuty.

Obrázek 20: Glukometr Glucochek [47]



V roce 1983 přichází glukometr Reflux, velmi oblíbený přístroj především u západoevropských pacientů. Rozměry byl v porovnání s dnešními glukometry stále veliký, ale svou váhou 270 g byl v té době nejlehčím glukometrem. Dokázal vyhodnocovat výsledky v rozmezí 40–400 mg/dl (2,2–22,2 mmol/l). Pokud si jej pacient pořizoval sám, zaplatil za něho 450–490 německých marek. Stejný přístroj jen v šedivé barvě byl prodáván také pod značkou Accu-Chek bG

Obrázek 21: Glukometr Reflux v porovnání s glukometrem FreeStyle Mini [Chyba! Nenalezen zdroj odkazů.]

V roce 1987 přichází jeho nástupce RefloluxII. První glukometr s pamětí posledních výsledků. Do paměti se ukládaly poslední tři hodnoty glykémie včetně data a času měření. Vyráběl se ve 2 variantách, RefloluxII a RefloluxII M, který byl navíc doplněn o externí stanici Camit EL, jež uměla uchovávat až 250 záznamů měření a záznamy zobrazovala na podstatně větším displeji. V roce 1987 byla cena ReflofluxII 555 německých marek ale postupem času se snižovala a v roce 1990 stál už jen 350 marek. Byl to také první glukometr, který se začal k nám dovážet po roce 1989 [47].



Obrázek 22: Glukometr Reflolux II [47]

Přestože se do roku 1990 cena glukometru RefloluxII postupně snižovala, přichází v tomto roce společnost RentaScan s nápadem pronájmu vlastních glukometrů. Důvod této myšlenky je zřejmý, spousta diabetiků si nemohla dovolit zaplatit 350 marek za glukometr, proto si jej za poplatek 3–5 marek měsíčně pronajala. RentaScan nabízela k pronájmu glukometry RentaScan GA. Tyto glukometry sice nenabízely nejmodernější techniku, ale byly pro všechny diabetiky snadno dostupné a diabetik tak měl možnost si sám kontrolovat hladinu glukózy a nebyl odkázán jen na měření jednou měsíčně v laboratoři [35].

6.2 Druhá generace glukometrů - enzymové elektrody

Výhodou elektrochemických principů je dosažení vyšší přesnosti (na rozdíl od fotometrie, výsledek nezávisí na velikosti kapky krve), potřeba menšího množství krve a eliminace rizika znečištění měřicí jednotky. Stanovení glukózy s elektrochemickou detekcí je založeno na oxidaci redukováného koenzymu.

Jako první glukometr s elektrochemickou metodou měření glykémie je přístroj ExacTech který byl představen v roce 1987 společností MediSence (dnes Abbott). Tento přístroj způsobil obrovskou revoluci na trhu s glukometry. Přístroje byly rázem mnohem menší, lehčí a s nutností minimálního množství krve.

Přístroj o velikosti pouze 9,3 x 5,5 x 1 cm a váhou 40 g. Pro získání výsledku bylo potřeba pouze 10 µl krve. V přístroji byla taky zabudovaná paměť pro poslední měřený výsledek [Chyba! Nenalezen zdroj odkazů.].



Obrázek 23: Glukometr MediSence [Chyba! Nenalezen zdroj odkazů.]



V roce 1991 přichází glukometr GlucoCard japonské společnosti Arkray. V Evropě není tento glukometr moc známý, ale jeho techniku měření v roce 1993 přebírá společnost Bayer (dříve Ames) do svého glukometru Elite. Jeho hlavní výhodou bylo, že potřeboval pouze 5 µl krve.

Obrázek 24: Glukometr Elite [Chyba! Nenalezen zdroj odkazů.]

Glukometr Elite je přístroj o velikosti 8,4x 5,1 x 1,3 cm a váhou okolo 85 gramů. Dokáže vyhodnotit glykemií od 20 do 600mg/dl (1,1–33,3 mmol/l) a na vyhodnocení výsledku mu stačí 30 s **[Chyba! Nenalezen zdroj odkazů.]**.

V roce 1992 přichází první glukometr, který kromě glukózy uměl měřit ještě cholesterol. Jde o model Accutrend GC od společnosti Roche. Přístroj byl na svou dobu již poměrně velký. Měřil 115 x 62 x 18 mm a bez baterií vážil 110 g. Glykemií dokázal vyhodnotit v rozsahu 1,1–33,3 mmol/l a měření probíhalo asi 15 sekund. Přístroj obsahoval také paměť na posledních 15 měření. Pokud jde o vyhodnocení cholesterolu, tam pomocí speciálního proužku trvalo vyhodnocení asi 3 minuty a dokázal měřit cholesterol v rozsahu 3,88–7,75 mmol/l **[Chyba! Nenalezen zdroj odkazů.]**.



Obrázek 25: Glukometr a cholesterometr Accutrend GC **[Chyba! Nenalezen zdroj odkazů.]**

V roce 1994 přichází na svět další glukometr, konkrétně OneTouch II od společnosti LifeScan. Také nepatřil k těm nejmenším, ale byl poměrně rozšířený a to i u nás v České republice.

Tak jako i vývoje infuzní techniky, je na konci 20. století vyráběno nepřehledné množství druhů glukometrů. Některé měřicí systémy navíc prodávané pod značkami několika producentů zdravotnické techniky najednou. A není tak možné stanovit přesný historický vývoj.

6.3 Současné glukometry

V dnešní době je na trhu nepřehledné množství různých glukometrů dováženého z celého světa. Jednou z nejdůležitějších podmínek aby mohly být v ČR resp. V Evropské unii prodávány je splnění podmínek pro získání certifikátu CE. Uvedu proto zde jenom nejpoužívanější glukometry, které především vyrábí renomované firmy s dlouholetou tradicí s výrobou prostředků pro diabetiky.

One Touch Verio



Obrázek 26: Glukometr One Touch Verio [44]

Výrobce:	Johnson & Jonhson, divize LifeScan
Rozměry:	80 x 52 x 25 mm
Hmotnost:	85 g
Rozsah měření:	1,1–33,3 mmol/l
Paměť:	500 posledních výsledků
Komunikace s PC:	USB
Komunikace s inz. pumpou:	NE
Napájení:	2ks vyměnitelných alkalických baterií AA
Velikost vzorku krve:	0,4 µl
Doba měření:	5 s

Glokometr One Touch Verio připomíná svým vzhledem moderní mobilní telefon. Velký barevný displej umožňuje zobrazení nejen výsledků, ale také různých hlášení jak se vyvíjejí výsledky za poslední týden nebo měsíc. Zdali mají spíše sestupnou nebo vzestupnou charakteristiku. Barevná indikace na displeji zobrazuje, zdali jsou výsledky v normě, nebo zdali jde o výsledek hypoglykemický nebo hyperglykemický [44].

Freestyle Optium NEO



Obrázek 27: Glukometr Freestyle Optium NEO [45]

Výrobce:	Abbott
Rozměry:	87 x 60 x 9 mm
Hmotnost:	37 g
Rozsah měření:	1,1–27,8 mmol/l
Paměť:	1000 posledních výsledků
Komunikace s PC:	ANO
Komunikace s inz. pumpou:	NE
Napájení:	2 ks vyměnitelné lithiové baterie 3 V
Velikost vzorku krve:	0,6 µl
Doba měření:	5 s

Glukometr Freestyle Optium NEO je moderní typ glukometrů firmy Abbott. Je vybaven velkým černobílým displejem s velikostí zobrazených číslic 1,8 cm. Obsahuje také vizuální upozornění na hypoglykemii nebo hyperglykemii. Umí zobrazovat trendy vývoje glykemie a obsahuje také průvodce dávkováním inzulínu, který pacientovi poradí, kolik aplikovat inzulínu aby byly jeho hodnoty glykemie v normě. Umožňuje také zaznamenání dat, kolik si pacient doopravdy aplikoval inzulínu. Tyto hodnoty si pak může snadno zobrazit např. lékař při návštěvě pacienta v jeho ordinaci. Tyto funkce mohou nahradit tzv. diabetologický deník, vedený mnohými pacienty v papírové podobě [45].

Bayer Contour Plus LINK



Obrázek 28: Glukometr Bayer Contour Plus LINK [42]

Výrobce:	Bayer
Rozměry:	97 x 30 x 16 mm
Hmotnost:	43 g
Rozsah měření:	1,1–33,3 mmol/l
Paměť:	2000 posledních výsledků
Komunikace s PC:	USB
Komunikace s inz. pumpou:	ANO – Medtronic MiniMed 640G
Napájení:	nevyměnitelná nabíjecí baterie
Velikost vzorku krve:	0,6 µl
Doba měření:	5 s

Miniaturní glukometr Contour Plus LINK dokáže komunikovat s inzulinovou pumpou Medtronic MiniMed 640G a slouží zároveň jako její dálková ovladač. Všichni uživatelé pumpy MiniMed 640G jej dostanou zdarma a je součástí dodávky inzulinové pumpy. S inzulinovou pumpou tento glukometr komunikuje pomocí zabezpečeného rozhraní Bluetooth. Jako jeden z mála glukometrů je vybaven konektorem USB, zajišťující velice snadné připojení k počítači, nebo nabíjení pevně instalovaných akumulátoru [42].

Wellion Calla Dialog



Obrázek 29: Glukometr Calla Dialog [43]

Výrobce:	Wellion
Rozměry:	90 x 53 x 20 mm
Hmotnost:	80 g
Rozsah měření:	1,1–33,3 mmol/l
Paměť:	300 posledních výsledků
Komunikace s PC:	ANO
Komunikace s inz. pumpou:	NE
Napájení:	2 ks alkalických baterií AA
Velikost vzorku krve:	0,6 µl
Doba měření:	6 s

Glukometr Wellion Calla Dialog umožňuje nevidomým nebo lidem s poškozeným zrakem snadno a přesně změřit hladinu glykemie. Naměřené hodnoty glykemie jsou sděleny hlasem. Lze je také přečíst na velkém černobílém displeji. Jedná se o technicky jednoduchý glukometr s hlavní zaměřením na starší nebo zrakově postižené pacienty [43].

Další glukometry nabízené současně na našem trhu viz níže v kapitole zaměřené na testování glukometrů ve školní laboratoři.

6.4 Kontinuální monitorování glykemie (CGM)

Kontinuální monitorování slouží ke zjištění aktuální hodnoty glykemie. Přestože se nazývá kontinuální, plně kontinuální není, k měření dochází několikrát za minutu a následně je zobrazena průměrná hodnota za určitý časový úsek (1–5 minut). Snímače kontinuálního monitoru glykemie snímají hodnotu glykemie z intersticiální tekutiny, ta se může v čase mírně odlišovat od krevní glykemie, především v době kdy dochází k prudkému poklesu nebo vzestupu glykemie. Dnešní kontinuální monitory obsahují displej, umožňující zobrazení grafu průběhu glykemie v čase čehož se využívá především pro zpětnou kontrolu dodržování určité životosprávy. V porovnání s klasickým glukometrem zajišťují kontinuální monitory podstatně přehlednější přehled o změnách glykemie a pacient může rychleji reagovat.

6.4.1 Principy měření

- **Elektrochemický princip**

Nejdůležitější částí senzoru jsou elektrody, které jsou zavedeny do podkoží. Nejčastěji se používá tříelektrodový senzor, který je pokryt vrstvou enzymu glukózooxidázy. V enzymu dochází k přeměně glukózy na $C_6H_{10}O_7$ (kyselina gluonová neboli glukoronát) a H_2O_2 (peroxid vodíku). Peroxid se dále dělí na vodík, kyslík a volné elektrony, které způsobí vznik napěťového potenciálu, který měříme na jedné z elektrod. Velikost tohoto napětí je měřena a pomocí algoritmu přepočítávána na hodnotu glykemie, která je uložena do paměťového modulu [24].

- **Mikrodialyzační princip**

Jedná se o modifikaci elektrochemického snímače, kdy je senzor umístěn vně těla pacienta. Podle principu mikrodialýzy je z podkoží speciálním roztokem intersticiální tekutina vymývána a přivedena do senzoru [24].

- **Reverzní iontoforéza**

Na kůži se umístí 2 elektrody, mezi nimiž prochází elektrický proud. Pomocí tohoto proudu dojde k přivedení intersticiální tekutiny k povrchu kůže. Elektrody navíc obsahují hydrogelové polštářky s glukózooxidačním enzymem, kde dochází k reverzní iontoforéze. Tento princip se dnes nevyužívá z důvodů krátké životnosti (max. 12 hodin). Dalším častým problémem bylo podráždění kůže pacienta [24].

- **Fluorescenční princip**

Jedná se o experimentální princip, založený na látkách měnící fluorescenční vlastnosti dle aktuální glykemie. Jedná se především o měření glykemie ze slz, pomocí speciální čočky. Měření v slzách je oproti hodnotě glykemie v krvi opožděné asi o 30 minut [24].

- **Polarimetrie**

Vlastnost glukózy je otáčet rovinu polarizovaného světla. Této vlastnosti je využito pro měření glukózy v nitrooční tekutině. Toto měření je zpožděné asi o 5 minut v porovnání s hodnotou v krvi. V dnešní době jde o experimentální postup [24].

- **Měření konduktivity**

Jde o neinvazivní měření glykemie z ušního lalůčku. Doposud ovšem nejsou dostupné žádné relevantní údaje o přesnosti tohoto měření [24]. V ČR jsou komerčně dostupné pouze systémy pracující na elektrochemické metodě.

6.4.2 Zařízení pro CGM

Senzory kontinuálně stanovující množství glukózy v krvi se zavádí do podkoží kolmo nebo šikmo pod úhlem 45 ° nebo 60 ° pomocí speciálního zavaděče. V české republice jsou komerčně dostupné pouze senzory elektrochemické, pracující s enzymy glukozooxidázy. Výsledkem je získání malého elektrického napětí nebo proudu, které lze jednoduše měřit. Toto napětí nebo proud se přepočítává na hodnotu glykemie pomocí speciálních algoritmů. Senzory neměří glykemií přímo z krve ale z intersticiální tekutiny, způsobující mírné zpoždění měření vzhledem k aktuální krevní glykemii.

6.4.2.1 Medtronic – Guardian REAL-Time a Paradigm REAL-Time

Systém REAL-Time měří glykemii každých 10 sekund a z těchto měření odesílá každých 5 minut průměrnou hodnotu. Tyto informace přijímají buď inzulinové pumpy Medtronic Paradigm a Medtronic Minimed 640G, anebo systém Guardian. Přístroje dokážou na displeji zobrazovat grafy průběhů glykemie a pacient tak má možnost sledovat trendy vývoje své glykemie [38].



Obrázek 30: Inzulinová pumpa Paradigm VEO komunikující se senzorem kontinuálního snímání glykemie [38]

Real-Time poskytuje 288 hodnot glykemie za den, ty musí být v rozsahu 2,2–22 mmol/l. Systém je vybaven množstvím alarmů upozorňujících na vzestup a pokles hodnot glykemie mimo uživatelem definované hranice. Systém také umí predikovat blížící se riziko opuštění těchto mezí a upozorní tak pacienta včas, ještě před překročením těchto mezí. Systém také dokáže informovat pacienta o jak prudkém poklesu nebo vzestupu dochází, a to pomocí šipek. Jedna šipka značí změnu v rozmezí 1,1–2,2 mmol/l během 20 minut. Dvě šipky signalizují změnu nad 2,2 mmol/l během 20 minut [38].

Tyto hodnoty a gryfy lze poté analyzovat také v počítači pomocí softwaru CareLink. Data jsou k dispozici v přehledných grafech a tabulkách, pacient si může navolit, které konkrétní data ho zajímají a ty si pak analyzovat. Pokud pacient souhlasí, může se kdykoli na tyto data podívat také lékař, který tak může mít častější kontrolu nad tím, jak pacient dodržuje svou životosprávu.

Součástí systému:

- Senzor – tenká jehlová elektroda, která je vpichem zavedena do podkoží. Toto zavedení je velice snadné, protože součástí systému je též zavaděč senzoru. Jednoduchý mechanismus s pružinou způsobí rychlé a málo bolestné zavedení. K senzoru se následně připojuje vysílač komunikující s monitorem.
- Vysílač – malý vodotěsný přístroj komunikující s monitorem pomocí Bluetooth. Baterie v přístroji vydrží 10–14 dnů, poté je lze znovu nabít. Vysílač spolu se senzorem je k tělu připojen speciální náplastí.



Obrázek 31: Vysílač Medtronic MiniLink s nabíječkou [38]

- Monitor – speciální přístroj s displejem nebo k tomu přizpůsobená inzulinová pumpa, zaznamenává a na displeji zobrazuje hodnoty glukózy přijaté ze senzoru s vysílačem. Monitor umožňuje zobrazovat grafy glykémie v několika časových úsecích. Nejdelší časový úsek, který lze zobrazit je 24 hodin. Celý systém je nutné kalibrovat každých 12 hodin [38].

6.4.2.2 DexCom G4

Senzor pracující na elektrochemickém principu, také odesílá informace o glykémii každých 5 minut pomocí radiofrekvenčního vysílače. Hodnoty, které je systém schopen změřit jsou 2,2 až 22 mmol/l. Monitor umožňuje zobrazení grafů za určité období v rozsahu 1, 3 a 9 hodin. K dispozici jsou také trendové šipky. Pokud je šipka horizontálně, nedochází k žádné změně. Pokud je pod úhlem 45 °, dochází k pomalé změně v rozsahu 0,05–0,11 $\mu\text{mol/l}$ za minutu. Jedna vertikální šipka znázorňuje změny v rozmezí 0,11–0,17 $\mu\text{mol/l}$ za minutu. Pokud se na displeji zobrazí 2 vertikální šipky, znamená to změnu větší než 0,17 $\mu\text{mol/l}$ za minutu [41].

Obrázek 32: Systém kontinuálního monitorování glykémie DexCom se senzorem G4 [41]



7. Uzavřené inzulinové infuzní systémy: technologie řízení

Uzavřený inzulinový infuzní systém, někdy taky označovaný „Umělá slinivka“ se stává možnou terapeutickou alternativou do doby, než bude vynalezeno léčivo, umožňující regeneraci β -buněk nebo bude umožněna transplantace normálních β -buněk s dlouhodobým úspěchem. Ve zdravé slinivce břišní jsou průběžně snímány různé hormonální a neuronální signály. Slinivka břišní podle těchto signálů uvolňuje hormony.

V současném postupu pro vytvoření umělé slinivky se navrhuje, abychom napodobili tyto funkce tím, že spojíme informace z glukózového senzoru s inzulinovou pumpou pomocí určitých algoritmů. Cílem je zajištění bezpečné, účinné, a cenově dostupné zařízení, které pracuje nepřetržitě napodobováním funkce slinivky, vyžadující minimální zásah pacienta nebo zdravotníka.

V současné době jsou technologie snímačů glukózy a inzulinové pumpy na vysoké úrovni, takže začínají objevovat první systémy „umělé slinivky“. Nicméně, účinný a spolehlivý řídicí algoritmus uzavřeného glukózo-inzulinového kruhu zatím zůstává, i přes četné pokusy, nenalezen.

7.1 Principy řízení

U starších modelů se používaly algoritmy ze skupiny „proporčních integračně-derivačních regulátorů“ (PID). Tyto algoritmy pracovaly na principu rozdílu koncentrace glukózy mezi naměřenými hodnotami z CGM a požadovanou zadanou hodnotou (normoglykemií). Tento rozdíl hodnot se použil pro výpočet množství aplikovaného inzulinu.

Modernější algoritmy již dokážou některé věci předvídat. Nejčastěji jde o algoritmy MPC (modelově-prediktivní regulátory). Tyto algoritmy se snaží předvídat budoucí výsledky z minulých a aktuálních stavů. Dokážou také počítat s již aplikovaným, avšak stále neúčinkujícím inzulinem. MPC algoritmy byly původně vymyšleny pro kontinuální podávání léků a anestezií a s mírnými úpravami se začaly používat i pro aplikaci inzulinu. Nicméně u zdravého pacienta regulace glykemie závisí na spoustě faktorů, které zatím neumíme zpravovat do řízení regulace glykemie, např. informace z chuťových pohárků v jazyku, odlišnou citlivost na inzulin, rozdílné denní činnosti, neznalosti zásob glykogenu v játrech, atd. Přes všechna tato negativa model MPC je schopen mnohem lépe korelovat patofyziologické změny, které se u většiny diabetiků objevují [25, 26].

Předpokladem pro lepší automatický systém regulace glykemie je, že se algoritmy začnou „učit“, na základě pacientových minulých stavů. Taktéž by měla probíhat průběžně aktualizace patientských hodnot jako je hmotnost pacienta, HbA1c, úroveň psychické zátěže a stresu, onemocnění, atd. Tyto údaje by následně byly v algoritmu propočteny a systém by upravil dávku inzulinu. V současné době nejsou účinné a spolehlivé řídicí algoritmy, které by dokázaly plně automaticky nahradit slinivku. Existuje ale několik modelů, ve kterých umí inzulinová pumpa reagovat částečně automaticky [25, 26].

Tyto algoritmy můžeme použít k několika úrovním chování:

Systém zastavení výdeje inzulínu při dosažení prahové hodnoty (TSD System)

Cílem algoritmu je pozastavit systém výdeje inzulínu při poklesu glykemie pod stanovenou mez, a snížit tak rizika spojená s poklesem glykemie do hypoglykemických hodnot. Tento algoritmus slouží jako nouzový systém, kdy pacient není schopen sám reagovat na hypoglykemické události. Pacienti používající tento systém stále musí aktivně řídit svou hladinu glykemie. Pravidelně kontrolovat glykemií pomocí CGM a glukometrů a podle těchto hodnot si aplikovat inzulín. TSD systém v dnešní době je již využíván u některých inzulínových infuzních systémů společnosti Medtronic [25].

Systém řízení rozsahu (CTR System)

Systém CTR snižuje pravděpodobnost hypoglykemické nebo hyperglykemické události úpravou dávkování inzulínu pouze tehdy, pokud hladina glukózy v krvi člověka se blíží k prahovým hodnotám. Pokud je překročena horní mez, systém začne sám aplikovat inzulín, pokud se glykemie přiblíží ke spodní hranici, systém se zastaví. Pacienti používající tento systém budou muset pravidelně kalibrovat CGM zařízení. Pro dobré výsledky kompenzace diabetu si budou muset ale stále aplikovat inzulín sami, systém by zareagoval až ve vysokých hladinách [25].

Systém řízení cíle (CTT System)

Do systému CTT se stanoví hodnota cílové glykemie a systém se snaží dosáhnout této úrovně všemi prostředky a za všech okolností. Jedná se o plně automatizovaný systém, nevyžadující žádný zásah uživatele s výjimkou pravidelných kalibrací CGM. Je ale také vhodné systém upozornit, že se chystáte jíst, aby mohl začít aplikovat inzulín s předstihem a nevznikla tak prodleva mezi vstřebáním glukózy do krve a účinkem inzulínu [25].

Dále je v systému CTT zkoumáno několik variant jak, a s jakými prostředky by systém pracoval. Jednou z variant je využití pouze inzulínu. V tomto případě tento princip funguje podobně jako CTR jen s rozdílem, že horní a dolní mez jsou totožné nebo je mezi nimi jen minimální rozdíl [25].

Druhou variantou je využití druhého hormonu – Glukagonu. Systém, jenž se někdy nazývá bi-hormonální pumpa, dosahuje cílové úrovně glukózy použitím dvou algoritmů. Jeden algoritmus řídí výdej inzulínu, druhý výdej glukagonu. Systém taky dokáže pracovat s nižší zadanou glykemií, bez rizika přechodu nižší normoglykemie do hypoglykemie, protože v případě potřeby systém aplikuje hormon glukagon, který způsobí vzestup glykemie [25].

Systémy CTR a CTT jsou v současné době ve stádiu vývoje a výzkumu. V současné době probíhá několik klinických výzkumů a předpokládá se, že první komerčně dostupné modely by mohly být uvedeny na trh kolem roku 2018–2020. Prozatím by se mělo jednat pouze o poloautomatické systémy, protože plně automatickým systémům brání legislativa [25].

7.2 Význam glukagonové pumpy

S rostoucí automatizací infuzní techniky budou moci diabetici snížit svou normální glykemií, která bude mít za následek i snížení glykovaného hemoglobinu (HbA1c). Jejich normální glykemie by se mohla pohybovat někde v rozmezí 4,0–4,8 mmol/l v závislosti na rozdílnosti každého jedince. Aby bylo možné takovou hodnotu u diabetiků bezpečně dlouhodobě udržovat, je nutné, aby bylo zabráněno riziku přechodu do hypoglykemie, která je pro pacienta velkým rizikem. Řešením je přidání další pumpy s hyperglykemickým hormonem. Nejfyziologičtější hyperglykemický hormon je glukagon, který je u zdravého pacienta produkován v α -buňkách. Dnešním velkým problémem, bránící masové rozšiřitelnosti, je nestálost glukagonu ve vodním roztoku. Dlouhodobě se glukagon musí skladovat v pevné (práškové) formě, který se až před aplikací musí rozpustit. Tento problém prozatím brání dlouhodobému použití glukagonu v pumpě. Z toho důvodu se jako další vhodný hormon jeví adrenalin. Ten mimo jiné zvýší hladinu glukagonu. Díky zvýšené koncentraci glukagonu se v játrech začne štěpit glykogen na glukózu. Adrenalin působí jako sympatikus a zbytečně by diabetikům způsoboval zrychlení srdce, rozšíření zornic a podobně.

7.3 Možnosti dalšího vývoje

Dnešní technologie se posouvají mílovými kroky dopředu. Co se ještě před pár lety zdálo jako utopie, se dnes běžně zkoumá a některé objevy jsou již v klinických testech. Vědci se zabývají větším množstvím cest, jak zlepšit a zpříjemnit život s cukrovkou.

7.3.1 Automatická inzulinová pumpa

Plně automatizované inzulinové pumpy pracující se systémy CTR nebo CTT jsou dnes již vyrobeny. Jedná se o funkční přístroje, které se používají v rámci výzkumu. Absolutně bez zásahu dokážou běžet v noci, kdy bezpečně hlídají stav pacienta a udržují jeho glykemií v normě. Během dne prozatím algoritmy nedokážou zabezpečit časově rychlou a bezpečnou kompenzaci diabetu. Další překážkou je legislativa, která plně automatizované systémy moc nepodporuje.

7.3.2 Bi-hormonální pumpy

Dalším řešením je systém CTT pracující se 2 hormony. Systém se snaží udržet zadanou glykemií jak pomocí inzulinu, tak pomocí druhého hyperglykemizujícího hormonu (glukagon, adrenalin, atd). Jako nejjednodušší varianta se jeví použití 2 klasických inzulinových pump, kde v jedné z nich je použit místo inzulinu glukagon. Řízení a vzájemnou komunikaci zajišťuje „chytrý“ telefon pomocí bezdrátového rozhraní „Bluetooth“. Některé smartphony si vystačí se svým hardwarem a o pumpy se stará speciální software. Jiné používají navíc zásuvné moduly připojitelné do zdířky pro nabíječku.



Obrázek 33: Bi-hormonální systém Bostonské university [36]

Dalším řešením je pumpa G-pump od společnosti Xeris. Farmaceutická společnost Xeris se dlouhodobě zabývala výzkumem stabilizace glukagonu v kapalně podobě. Nalezli složení, které se velmi podobá vodnému roztoku glukagonu ale bez použití jediné kapky vody. To umožňuje jak dlouhodobou skladovatelnost, tak bezproblémové použití v infuzních pumpách všech výrobců. Xeris ale zvažuje příchod své vlastní pumpy G-pump, která v sobě obsahuje 2 zásobníky, jeden na glukagon a jeden na inzulin. V tomto případě má jít o inzulin s rychlejším působením než dnes komerčně dostupná inzulinová analoga. Navíc z pumpy do těla vede pouze jedna kanyla, která je vevnitř rozdělena

na 2 části. V jedné proudí do těla glukagon a ve druhé rychlý inzulin. Samotný glukagon od společnosti Xeris by měl být dostupný koncem tohoto roku. Prozatím se bude jednat o glukagonová pera sloužící pro nouzovou situaci při hypoglykemií nebo o lahvičky s glukagonem pro pumpy jiných výrobců. Samotná pumpa G-pump je ve druhé fázi testování a předpokládaný termín dostupnosti je začátek roku 2018. Jakou formou bude zajištěn kontinuální monitoring glykemie Xeris neuvádí, ale dá se předpokládat, že pokud bude pumpa G-pump vybavena funkcí sledování glykemie, budou použity již dostupné senzory konkurenčních společností [28].



Obrázek 34: G-pump společnosti Xeris [28]

Jako třetím řešením bi-hormonální pumpy je pumpa Genesis společnosti Pancreum. Jedná se o malou „patch“ pumpu (pumpa bez hadičky připevněna přímo na tělo) Pumpu tvoří 4 základní části. Tou nejdůležitější je prostřední řídicí jednotka se třemi porty, do kterých se postupně připojují funkční části.

První část tvoří kontinuální monitor glykemie GlucoWedge. Systém vyhodnotí hodnoty glykemie každé 4 minuty, a následně se zobrazí na mobilním telefonu. Bude možno zobrazovat grafy minulých hodnot a systém je schopen

dopočítávat trendy jak by se mohla glykemie pohybovat v budoucnu a upozorní pacienta na nebezpečné hodnoty ještě dříve, než k nim dojde.



Obrázek 35: Patch pumpa Genesis [29]

GlukoWedge Systém měří glykemií z intersticiální tekutiny a životnost tohoto snímače je asi 3 dny. Za tu dobu vyhodnotí a zaznamená až 1080 hodnot glukózy. Po třech dnech musí být snímač vyměněn. Základní jednotka s mobilním telefonem komunikuje přes rozhraní „Bluetooth“. Systém je kalibrován dvakrát denně (každých 12 hodin) zadáním glykemie z glukometru.

Další částí pumpy Genesis je BetaWedge. Jedná se i miniaturní zásobník inzulinu. Objem zásobníku je 4ml a je určen pro použití s inzulinem 100-U. Nabízí využití několika bazálních profilů během dne.

Třetí částí pumpy je AlphaWedge která je totožná jako Betawedge jen je naplněná glukagonem. Jak je zajištěna jeho stabilita se výrobce nezmiňuje [29].



Obrázek 36: BetaWedge pumpy Pancreum [29]

Systém Genesis nemusí být vždy tvořen všemi třemi částmi. Tři přídatné moduly mohou být použity se základní jednotkou CoreMD různě. Jednotka může být využita například pouze jako kontinuální monitor glykemie, při použití GlukoWedge. Může být použita i jako samostatná inzulinová pumpa při použití BetaWedge. Pacient tak může použít libovolnou kombinaci 3 modulů s jednou řídicí jednotkou [29].

7.3.3 Implantované pumpy

Technický pokrok již dnes nabízí implantované pumpy. Jednou takovou je pumpa SynchroMed firmy Medtronic. Pumpa svým tvarem a velikostí připomíná hokejový puk, kovové součásti jsou vyrobeny z titanu, a pacienti tak mohou bez problému podstoupit vyšetření MR. Pumpa obsahuje tři hermeticky uzavřené komory. První obsahuje rezervoár pro tekutou látku o objemu 10–40 ml, ve druhé je elektronický modul napájený baterií s trvanlivostí přes 5 let a ve třetí komoře je peristaltická pumpa. Pacienti navštěvují svého lékaře pouze jednou za 5–8 týdnů pro doplnění léčiva přes středový plnicí otvor.

Pro ovládání programovatelných pump se používá tzv. programátor, což je minipočítač upravený pro bezdrátovou (telemetrickou) komunikaci s pumpou. Programátory se dělí na 2 typy: tzv. lékařský programátor umožňuje plnohodnotnou komunikaci s pumpou a změnu veškerých možných parametrů, druhým typem je tzv. patientský programátor, který pacient může obdržet s pumpou a může si sám měnit některé parametry, jež byly předtím předdefinovány lékařem [30].

Bohužel tyto pumpy v dnešní době nelze použít pro dávkování inzulínu. Dlouhodobě skladovaný inzulín by mělo být v teplotě cca 4–8°C. Při pokojové teplotě by měl být skladován maximálně měsíc.



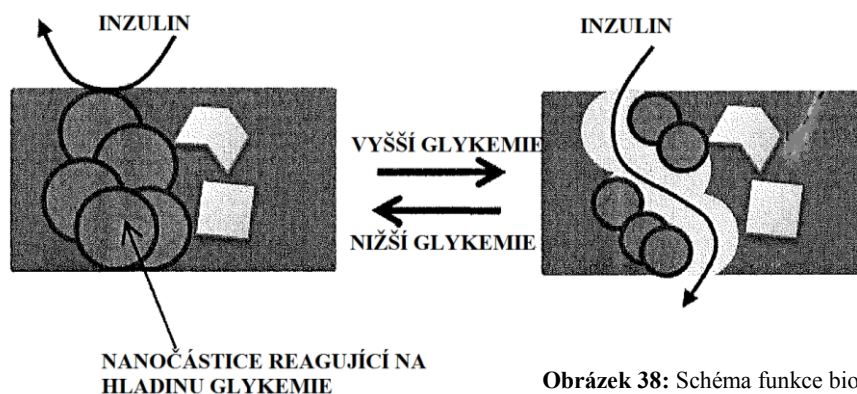
Obrázek 37: Implantabilní pumpa Medtronic SynchroMedII [30]

S vyšší teplotou strmě klesá doba jeho použitelnosti. Proto pokud by byl inzulín vystaven dlouhodobě teplotě lidského těla cca 36–37°C stal by se po určité době neúčinný.

Zde se nabízí obrovský prostor pro vědce, především chemiky, aby dokázali inzulín stabilizovat, tak aby vydržel účinný po delší dobu i při teplotě lidského těla. Pokud se to podaří, nebude nic bránit použití implantovaných inzulínových pump.

7.3.4 Implantované biomateriály

S obrovskou nadějí pro diabetiky přišli v únoru letošního roku japonští vědci, kdy představili speciální biomateriál, který se implantuje pacientovi. Tento biomateriál mění svou propustnost v závislosti na koncentraci glukózy. Uvnitř reservoáru je množství inzulínu, který prochází přes zátku z biomateriálu. Inzulín pak v závislosti na koncentraci glukózy pozvolna přechází přes tento materiál



Obrázek 38: Schéma funkce biomateriálu [31]

do těla pacienta [31,32].

Jako výše uvedené implantované pumpy bude mít i tento objev zatím problém s dlouhodobým uchováním inzulínu při teplotě lidského těla. Při pokusech na potkanech s dostupnými inzulinami údajně dosahovali účinnosti 18 dní při fyziologické teplotě potkana cca 38,8°C [31, 32].

8. Komparace vybraných typů inzulinových infuzních systémů

V současné době vyrábí inzulinové infuzní systémy jen několik málo firem na světě. Většinou se jedná nadnárodní společnosti zabývající se širokým portfoliem zdravotnických prostředků. V Evropě je v současné době možno nalézt inzulinové infuzní systémy od 4 výrobců. Jedná se o výrobce:

- Medtronic
- Johnson & Jonhson
- SOOIL
- Roche

Tito 4 výrobci mají v současné době na trhu 6 typů inzulinových pump.

- Medtronic Paradigm VEO
- Medtronic MiniMed 640G
- Animas 2020
- Animas Vibe
- DANA Diabecare R
- ACCU-CHEK Combo

Medtronic Paradigm VEO



Obrázek 39: Inzulínová pumpa Medtronic Paradigm VEO [38]

Výrobce:	Medtronic
Rozměry:	51 x 83 x 20 mm
Hmotnost:	102 g
Velikost zásobníku:	3 ml
Komunikace s PC:	Bluetooth
Přijem informací z CGM:	ANO – Systém MiniLink
Dálkové ovládání:	ANO, ale pouze některé požadavky
Napájení:	1 ks baterie AAA

Jedná se o první inzulínovou pumpu, jež je schopna zastavit přívod inzulínu v případě naměřené život ohrožující hypoglykémie pacienta. Díky tomu je ideálním přístrojem pro nemocné inklinující ke vzniku hypoglykemií, stejně jako pro diabetiky, kteří se hypoglykemických příhod obávají a v důsledku toho udržují svou glykémii na zbytečně vysoké hladině. Systém je schopen pacienta upozornit na blížící se hypoglykémii, což v praxi vypadá tak, že se alarm spustí včas před poklesem hladiny glykémie do hypoglykemických hodnot. Pacient buď může alarm vypnout a najíst se, nebo pokud pacient nereaguje, například ve spánku, pumpa přeruší dodávku inzulínu. Další výhodou je i možnost nastavení velmi nízké bazální dávky inzulínu – až 0,025 jednotky za hodinu. Tím se systém stává vhodným pro dětské diabetiky a pro pacienty se zvýšenou citlivostí na množství inzulínu [38].

Zařízení je plně hrazeno pojišťovnou včetně spotřebního materiálu, jako jsou kanyly apod. Co se týče senzorů, jsou bohužel hrazeny pouze čtyři kusy za rok. Zařízení komunikuje se senzory, jejichž spolehlivost je garantována po dobu šesti dnů. Pacient má samozřejmě možnost, a mnozí tuto cestu volí, senzory zakoupit. Cena jednoho senzoru se pohybuje okolo 1100 Kč.

Medtronic MiniMed 640G



Obrázek 40: Inzulínová pumpa Medtronic MiniMed 640G [38]

Výrobce:	Medtronic
Rozměry:	53 x 96 x 25 mm
Hmotnost:	102 g
Velikost zásobníku:	3 ml
Komunikace s PC:	Bluetooth
Přijem informací z CGM:	ANO – Systém MiniLink
Dálkové ovládání:	ANO, pomocí glukometru Bayer ContourUSB
Napájení:	1 ks baterie AA

Tak jako předchozí model od společnosti Medtronic, umí i tato pumpa bezpečně přerušit přívod inzulínu do těla pacienta, v případě poklesu jeho glykémie pod stanovenou mez, nebo pokud by mohlo dojít k poklesu pod tuto hranici.

Pumpa se velice snadno a intuitivně ovládá pomocí 7 tlačítek. Dominantou pumpy je velký barevný displej zobrazující například informace z kontinuálního monitoru glykémie. Další výhodou této pumpy je její vodotěsnost. Výrobce garantuje bezpečnost pumpy po dobu 24 hodin pod vodou, v maximální hloubce 3,6 metrů [38].

Zařízení je plně hrazeno pojišťovnou, včetně spotřebního materiálu, jako jsou kanyly apod. Co se týče senzorů, jsou bohužel hrazeny pouze čtyři kusy za rok. Zařízení je vybaveno senzory, jejichž spolehlivost je garantována po dobu šesti dnů.

Animas 2020



Obrázek 41: Inzulínová pumpa Animas 2020 [41]

Výrobce:	Jonhson & Jonhson
Rozměry:	74 x 51 x 19 mm
Hmotnost:	90 g
Velikost zásobníku:	2 ml
Komunikace s PC:	ANO
Přijem informací z CGM:	NE
Dálkové ovládání:	NE
Napájení:	1 ks baterie AAA

Ovládání pumpy je možno pomocí 3 tlačítek. Výrobce uvádí, že jde o nejjednodušeji ovládanou inzulínovou pumpu na trhu. Pumpa také nabízí velké možnosti přizpůsobení se diabetikovi, včetně takového detailu, možnosti zvolení si melodie pro alarm. Animas 2020 je vodotěsná, a výrobce garantuje taktéž vodotěsnost po dobu 24 hodin do hloubky 3,6 metrů.

Pumpa je k dispozici v několika barevných provedeních jako je černá, stříbrná, modrá, zelená a růžová [41].

Zařízení je plně hrazeno pojišťovnou, včetně spotřebního materiálu, jako jsou kanyly apod. V současné době je tento model postupně nahrazován pumpou Animas Vibe.

Animas Vibe



Obrázek 42: Inzulínová pumpa Animas Vibe se senzorem G4 [41]

Výrobce:	Jonhson & Jonhson
Rozměry:	74 x 51 x 19 mm
Hmotnost:	90 g
Velikost zásobníku:	3 ml
Komunikace s PC:	ANO
Přijem informací z CGM:	ANO
Dálkové ovládání:	NE
Napájení:	1 ks baterie AAA

Pumpa Animas Vibe společnosti Jonhson & Jonhson dokáže přijímat data ze senzoru kontinuální monitorace glykemie. Spolupracuje se systémem Dexcom využívající senzory G4.

Animas Vibe je vodotěsná, a výrobce garantuje taktéž vodotěsnost po dobu 24 hodin do hloubky 3,6 metrů [41].

Zařízení je plně hrazeno pojišťovnou, včetně spotřebního materiálu, jako jsou kanyly apod. Co se týče senzorů, jsou bohužel hrazeny pouze čtyři kusy za rok. Zařízení je vybaveno senzory, jejichž spolehlivost je garantována po dobu sedmi dnů. Většina uživatelů ale potvrzuje, že měří velice přesně i 10. den používání. Pacient má samozřejmě možnost, a mnozí tuto cestu volí, senzory zakoupit. Cena jednoho senzoru se pohybuje okolo 1500 Kč

DANA Diabecare R



Obrázek 43: Inzulínové pumpy Dana Diabecare R v několika barevných variantách [39]

Výrobce:	SOOIL
Rozměry:	79 x 45 x 20 mm
Hmotnost:	63,5 g
Velikost zásobníku:	3 ml
Komunikace s PC:	ANO
Přijem informací z CGM:	NE
Dálkové ovládání:	ANO-pomocí glukometru nebo mobilního telefonu
Napájení:	1 ks baterie AA

Jedná se o nejmenší a nejlehčí inzulínovou pumpu na trhu. Velkou výhodou jsou možnosti dálkového ovládání pumpy. Dálkové ovládání lze realizovat několika způsoby. Prvním způsobem je ovládání pomocí přiloženého glukometru, který komunikuje s inzulínovou pumpou pomocí rozhraní Bluetooth. Dokáže odeslat do pumpy také hodnotu glykémie a pumpa automaticky nabídne pacientovi doporučenou dávku inzulínu, tu může pacient samozřejmě změnit. Druhou možností dálkového ovládání je pomocí mobilního telefonu se systémem Android. Standardně je k pumpě dodáván mobilní telefon Huawei s již přeinstalovanou aplikací. Pokud chce pacient nadále používat svůj dosavadní telefon, může si aplikaci zdarma nainstalovat i do něj.

Výrobce uvádí, že pumpa Dana dokáže dávkovat inzulín s krokem 0,01 j/hod. což s ní dělá pumpu s nejjemnějším možným dávkováním.

Výrobce uvádí, že je pumpa vodotěsná, délku ani hloubku ponoru ale nespecifikuje.

Pumpa je ovládána pomocí 4 tlačítek. Informace jsou zobrazeny na černobílém displeji. Zařízení je dostupné v několika barevných variantách [39].

Zařízení je plně hrazeno pojišťovnou, včetně spotřebního materiálu, jako jsou kanyly apod.

Accu-Chek Combo



Obrázek 44: Inzulínová pumpa Accu-Chek Combo s datamanagerem [40]

Výrobce:	Roche
Rozměry:	82 x 56 x 21 mm
Hmotnost:	110 g
Velikost zásobníku:	3,15 ml
Komunikace s PC:	ANO
Přijem informací z CGM:	NE
Dálkové ovládání:	ANO-pomocí glukometru
Napájení:	1 ks baterie AA

Jedná se o nejtěžší pumpu aktuálně nabízenou na trhu. Na druhou stranu ale nabízí největší zásobník na inzulín. Systém Accu-Chek Combo je vybaven data managerem, který slouží nejen jako dálkové ovládání ale také glukometr. Pumpa je ovládána pomocí 2 tlačítek. Výrobce již několik let slibuje, že i inzulínová pumpa Accu-Chek Combo bude v nejbližší době vybavena senzorem pro kontinuální sledování glykémie, ovšem stále tento senzor nepřišel na trh. Proto český distributor poskytuje pacientům možnost zapůjčení kontinuálního monitoru Dexcom.

Pumpu lze používat jak samostatně nebo s pomocí datamanageru. Větší pohodlí nastavení přináší datamanager, disponující barevným displejem a větším počtem tlačítek, ale všechny nastavení je samozřejmě učinit i na pumpě samotné [40].

Z výše uvedených typů infuzních systémů nelze jednoznačně určit nejlepší výrobek. Všechny výrobky jsou velice sofistikované a nabízejí spoustu přídavných funkcí, tak aby si každý pacient mohl vybrat ty vlastnosti, které jsou pro něho klíčové.

Pokud například bude pacient požadovat miniaturní inzulinovou pumpu, nejspíše bude považovat jako nejlepší pumpu DANA Diabecare R.

Pokud bude pacient požadovat komunikaci s kontinuálním senzorem glykémie, bude nejspíše zvažovat pořízení jedné z pump: Medtronic Paradigm VEO, Medtronic MiniMed 640G nebo Animas Vibe.

Pokud bude pacient požadovat zastavení výdeje inzulinu v případě hypoglykémie, bude se nejspíše rozmyšlet mezi inzulinovými pumpami společnosti Medtronic.

Pokud bude pacient požadovat co nejdiskrétnější ovládání, nejspíše zvolí pumpu DANA Diabecare R, kterou je možno ovládat mobilním telefonem.

Pokud bych si měl já subjektivně vybrat, kterou pumpu chci používat, volil bych inzulinovou pumpu Medtronic Minimed 640G a to především z důvodů:

- Možnosti kontinuálního sledování glykémie
- Nouzového zastavení výdeje inzulinu v případě hypoglykémie
- Vodotěsnosti

Tabulka 3: Parametry inzulinových pump současně nabízených v ČR

	Medtronic Paradigm VEO	Medtronic MiniMed 640G	Animas 2020	Animas Vibe	DANA Diabecare R	Accu-Chek Combo
Rozměry	51 x 83 x 20 mm	53 x 96 x 25 mm	74 x 51 x 19 mm		79 x 45 x 20 mm	82 x 56 x 21 mm
Hmotnost	102 g	102 g	90 g		63,5 g	110 g
Životnost baterií			45-55 dní		cca 50 dní	20–50 dní
Zásobník inzulinu	3 ml	3 ml	2 ml	3 ml	3 ml	3,15 ml
Alarm zvukový	ANO	ANO	3 stupně hlasitosti	3 stupně hlasitosti	ANO	ANO-volba hlasitosti
Alarm vibrační	ANO	ANO	ANO	ANO	ANO	ANO
Minimální nastavitelé množství inzulinu	0,025 j/hod		0,025 j/hod	0,025 j/hod	0,01 j/hodinu	0,05 j/hodinu
Dálkové ovládání	Ano-omezené možnosti	ANO	NE	NE	ANO	ANO
Přenos dat	Bluetooth	Bluetooth		Bluetooth	Bluetooth	Bluetooth
Vodotěsnost	max. 30 minut do hlouky 1 metr	3,6 metrů po dobu 24 hodin	3,6 metrů po dobu 24 hodin	3,6 metrů po dobu 24 hodin	ANO	2,5 metrů po dobu 1 hodiny
Příjem dat z CGM	MiniLink	MiniLink	Ne	Dexcom G4	NE	NE
Vlastní glukometr	ANO Spoluprace s Bayer	Ano Spoluprace s Bayer	Ne	NE	ANO	ANO
Nadstandardní bezpečnost pacienta	Zastavení výdeje inzulinu při poklesu glykémie	Zastavení výdeje inzulinu při poklesu glykémie	–	–	–	–

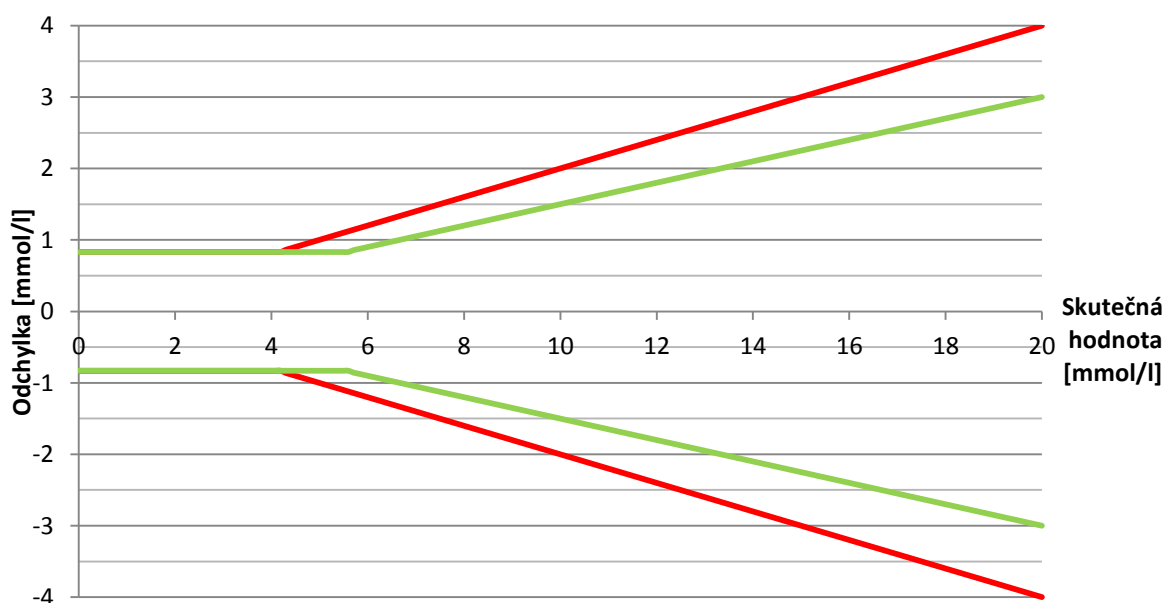
9. Testování vybraných typů glukometrů v laboratorních podmínkách

V Evropské unii smí být prodávány pouze přístroje, které získají certifikát CE, neboli osvědčení o shodě. Jednou z podmínek pro získání tohoto osvědčení bylo splnění normy ISO 15197:2003 z roku 2003 („In vitro diagnostic test systems - Requirements for bloodglucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus“ a v českém překladu „Systémy diagnostických zkoušek in vitro - Požadavky na systémy monitorování glykémie pro sebetestování pacientů s diabetes mellitus). Tato norma byla novelizována v roce 2013 na normu ISO 15197:2013.

Původní norma požadovala, aby alespoň 95 % výsledků splňovalo podmínku odchylky $\pm 20\%$ pro výsledky nad 4,2 mmol/l (75 mg/dl) a pro výsledky nižší než 4,2 mmol/l byla odchylka $\pm 0,83$ mmol/l (15 mg/dl) v porovnání s měřením v krevní plasmě pomocí fotometrické hexokinázové metody.

Nová norma z roku 2013 tyto podmínky zpřísňuje a to tak, že požaduje, aby alespoň 95 % výsledků splňovalo podmínku odchylky $\pm 15\%$ pro výsledky nad 5,5 mmol/l (100 mg/dl) a pro výsledky nižší než 5,5 mmol/l byla odchylka $\pm 0,83$ mmol/l (15 mg/dl) v porovnání s měřením v krevní plasmě pomocí fotometrické hexokinázové metody.

Přestože novější norma vstoupila v platnost již v roce 2013, v současné době probíhá tzv. přechodné období, které umožňuje souběžnou platnost norem. To znamená, že i v současné době můžeme na trhu nalézt glukometry splňující pouze starší normu. Ukončení platnosti přechodného období je plánováno na leden 2016. Po tomto datu budou muset všechny nově prodané glukometry splňovat přísnější normu.



Obrázek 45: Srovnání přesnosti norem ISO 15197:2003 a ISO 15197:2013

Norma se mimo jiné zabývá i bezpečností výrobku, jeho stabilitou v nejrůznějších prostředích, od vlhkosti po teplotu, obvykle jde o soulad s dalšími mezinárodními normami. Definuje i postup uživatelského hodnocení výrobku, a to školenými osobami i laiky. Jedna z kapitol se věnuje analytické evaluaci, která zahrnuje vliv interferujících látek, požadavky na stabilitu reagensů a samozřejmě i požadavky na analytika. Definuje také, jaké vzorky je možné použít pro testování, jak postupovat a kritéria, kterým má testovaný přístroj vyhovět.

Analytická kritéria kvality měření glukometrů. Ukazateli kvality jsou preciznost a pravdivost měření a jejich kombinace – přesnost měření. Jde o vyhodnocení základního požadavku na uvedené přístroje, kterým je jejich schopnost poskytnout výsledky měření, lišící se od pravdivých výsledků o maximálně povolený nebo nižší rozdíl. Postupy přípravy vzorků, jejich požadované koncentrace, postup proměřování, počty proměřovaných vzorků a další podrobnosti jsou v normě obsáhle popsány a je nutné je přesně dodržovat.

Další část normy popisuje testování glukometrů na vliv hematokritu, interferujících látek a stabilitu používaného materiálu v závislosti na způsobu skladování a okolní teplotě. Je vyhodnocena i přikládání pracovní dokumentace, zda jsou uvedeny všechny podstatné informace a zda jsou i srozumitelné. Nedílnou součástí testování je i hodnocení úrovně obsluhy systému. Jde o hodnocení snadnosti obsluhy, rizikovosti vzniku chyb při zacházení s ním a to jak při použití nového systému zkušební obsluhou, tak při užívání zcela novým uživatelem. V normě je také stanoven minimální počet těchto laických hodnotitelů na 100 osob.

Testování glukometrů v České republice. Testování glukometrů se provádí v Referenční laboratoři pro klinickou biochemii při ÚLBD VFN Praha. Referenční laboratoř tvrdí, že po otevření evropského trhu se dařilo provádět kontrolu všech dovážených glukometrů. V současné době je Referenční laboratoř pro klinickou biochemii pracovištěm akreditovaným dle normy ISO 17025, která je registrovaná pod č. 1250.3. u Českého institutu pro akreditaci. Při testování systému glukometr – měřicí proužek dle akreditovaného postupu se využívá jako referenční metoda stanovení glukózy hexokinázovou metodou. Požadavek na testování glukometrů, které jsou nabízeny pro selfmonitoring diabetiků i pro ambulance diabetologů a praktických lékařů v České republice, vzešel ze společného jednání České diabetologické společnosti ČLS JEP a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP. Provádění hodnocení osobních glukometrů je vypracováno s ohledem nejen na normu ISO 15197:2013, ale i doporučení NACB „Summary Guidelines and Recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus“ a české doporučení „Diabetes mellitus – laboratorní diagnostika a sledování stavu pacientů“.

Testování je prováděno akreditovaným postupem „Stanovení glukózy systémem glukometr – měřicí proužek pro ověření funkce glukometru“, kdy jsou srovnávány výsledky měření získané glukometrem s hexokinázovou metodou v žilní krvi. Výsledné hodnocení je zaměřeno na uživatele systému a jeho metodika zahrnuje úsporný systém hodnocení dle normy ISO 15197:2013 cenově dostupný a proveditelný v podmínkách testovací laboratoře. Vychází se přitom z toho, že každý testovaný glukometr před uvedením na trh již prošel řádným testováním dle ISO 15197:2013 u výrobce.

Pokud požaduje toto měření výrobce nebo distributor, dodává referenční laboratoři pro testování glukometru – měřicí proužek, dva glukometry a minimálně 400 proužků ze dvou šarží. Součástí testování je i srovnání výsledků naměřených glukometrem z kapilární a ze žilní krve, které se provádí v duplikátu u 10 dobrovolníků, kteří jsou v době odběru na lačno. Posouzení opakovatelnosti se provádí stanovením z venózní krve na třech koncentračních hladinách v duplikátu desetkrát za sebou v jednom dni jedním operátorem. Mezilehlá preciznost se vyhodnocuje ze stanovení, které se provádí po dobu pěti dní na třech koncentračních hladinách kontrolního materiálu, a to měřením v duplikátu při použití jedné šarže proužků na jednom glukometru. Pravdivost se hodnotí srovnáním výsledků naměřených glukometrem s referenční hexokinázovou metodou. [51,52]

Biologický materiál se získává od dobrovolných dárců po podpisu informovaného souhlasu. Navíc je provedeno srovnání výsledků získaných měřením glukózy glukometrem ve vzorcích ze současného odběru kapilární a žilní krve u dobrovolníků, kteří jsou v době odběru na lačno. Vyhodnocení výsledků měření je pak obdobné jako v normě ISO 15197:2013. Tento zkrácený postup používaný RL pro klinickou biochemii v Praze je schopen posoudit, zda glukometr odpovídá požadavkům na použití glukometru v podmínkách českých klinických laboratoří.

Osobní glukometry by měly podléhat kontrole minimálně 1x ročně dle doporučení ČDS, a to srovnáním naměřené koncentrace glukózy s hodnotou získanou měřením v klinické laboratoři. Srovnání se má provádět u lačných osob, aby bylo možné vyloučit rozdíly mezi kapilární a venózní krví. Toto srovnání je vhodné provést také vždy při změně šarží testovacích proužků a při každém podezření na poskytování chybných výsledků.

Pro vnitřní kontrolu kvality mají některé glukometry k dispozici vlastní kontrolní materiál. Vždy je nutné použít takové kontrolní materiály, určené pouze pro příslušný glukometr téhož výrobce, a to do data expirace uvedeného na kontrolním materiálu a při zachování podmínek jeho skladování. Realizace vnitřní kontroly kvality bude účinná především tam, kde je využíváno konektivity glukometrů, zapojených v sítích a hodnocení výsledků měření je pravidelně prováděno pověřenými pracovníky laboratoří. [51,52]

Všechny glukometry používané pro ambulantní měření glukózy by měly být testovány minimálně 2x ročně. Pro nemocniční uživatele glukometrů je toto testování již delší dobu povinné.

Glukometry u pacientů v kritickém stavu. Pacienti v kritickém stavu na jednotkách intenzivní péče vyžadující léčbu inzulinem k léčbě hrozící hyperglykémie. Při udržování hodnot glykémie pod 6,1 mmol/l během léčby u nich významně klesá mortalita, ale souběžně i významně roste riziko hypoglykemií. Chyba měření koncentrace glukózy glukometry $TE > 20 \%$ vede k významnému zvýšení chyb v dávkování inzulinu ($> 0,2 \%$) s možným poškozením pacienta. Sledování glukózy u pacientů v kritickém stavu má tři faktory, které je nutné uvažovat ve vzájemné souvislosti: hyperglykémie, hypoglykémie a variabilita výsledků měření glukózy (důsledek nedostatečné kvality použitých glukometrů). Je tedy jádrem problému a bezpečnosti péče o pacienta úzké provázání klinického a technického (analytického) přístupu. Požadavky na analytickou kvalitu glukometrů, pokud se používají ke kontrole pacientů v kritickém stavu, se liší. V doporučeních ADA a NACB a normě ISO 15197 je uvedena maximální chyba $TE < 15$. Experti mezinárodní společnosti intenzivní péče a urgentní medicíny došli na kongresu v Bruselu 2012 k závěru, že glukometry nejsou vhodným

nástrojem péče o kriticky nemocné pacienty. Nové doporučení pro použití glukometrů v kritické péči zpracovávané pracovní skupinou IFCC do problému snad brzy vnese světlo. Řešením pro sledování koncentrace glukózy u pacientů v kritickém stavu je měření koncentrace glukózy návazné na:

- zvýšení počtu měření, nejlépe přechodem na kontinuální sledování koncentrace glukózy (CGM),
- vědeckější pojetí problému (validace používaných algoritmů, orientace v problémech analytické kvality a metrologické návaznosti měření).

9.1 Testování glukometrů – praktické měření

Drtivá většina uživatelů si své glukometry nekontroluje. Podle našeho průzkumu u 100 diabetiků si pravidelně nekontroluje glukometr 99 % uživatelů. Dalších 5 % uživatelů uvedlo, že někdy v minulosti provedlo nebo nechalo provést test svého glukometru. Absolutní většina uvedla, že slyší poprvé v životě o pravidelném testování glukometrů, které by mělo proběhnout alespoň jednou ročně. Ideálně při každém otevření nového balení testovacích proužků. To byl taky jeden z důvodů, proč jsme se rozhodli otestovat skupinu glukometrů ve školní laboratoři.

Přestože testování ve školní laboratoři probíhalo poněkud odlišně, než jak probíhá testování v referenčních laboratořích, troufnu si tvrdit, že výsledky které jsme získali, jsou více než uspokojivé. Vzhledem k nemožnosti vybavit školní laboratoř analyzátořem pro hexokinázovou metodu, jsme zvolili postup jiný. Testování probíhalo pomocí speciálně pro nás namíchaných kontrolních roztoků o známé koncentraci glukózy. Všechny glukometry byly testovány pomocí roztoků o koncentracích 3 mmol/l, 7 mmol/l, 12 mmol/l a 18 mmol/l. Tyto hodnoty simulují kromě fyziologických hodnot také hodnoty hypoglykemické a hyperglykemické. Také počet vzorků byl snížen a to na minimálně 40 vzorků z každého glukometru, a minimálně 10 hodnot pro každý kontrolní roztok.

Pro test bylo vybráno 10 glukometrů různých typů. Snažili jsme se vybrat 10 nepoužívanějších glukometrů v ČR. Jednalo se o glukometry:

- OneTouch UltraEasy
- OneTouch Ultra
- Wellion Linus
- Wellion Calla
- Meddtronic ContourLink
- Bayer Contour PLUS
- Freestyle Freedom Lite
- ACCU Chek Perfoma
- ACCU Chek Perfoma NANO
- Freestyle Optium Xceed

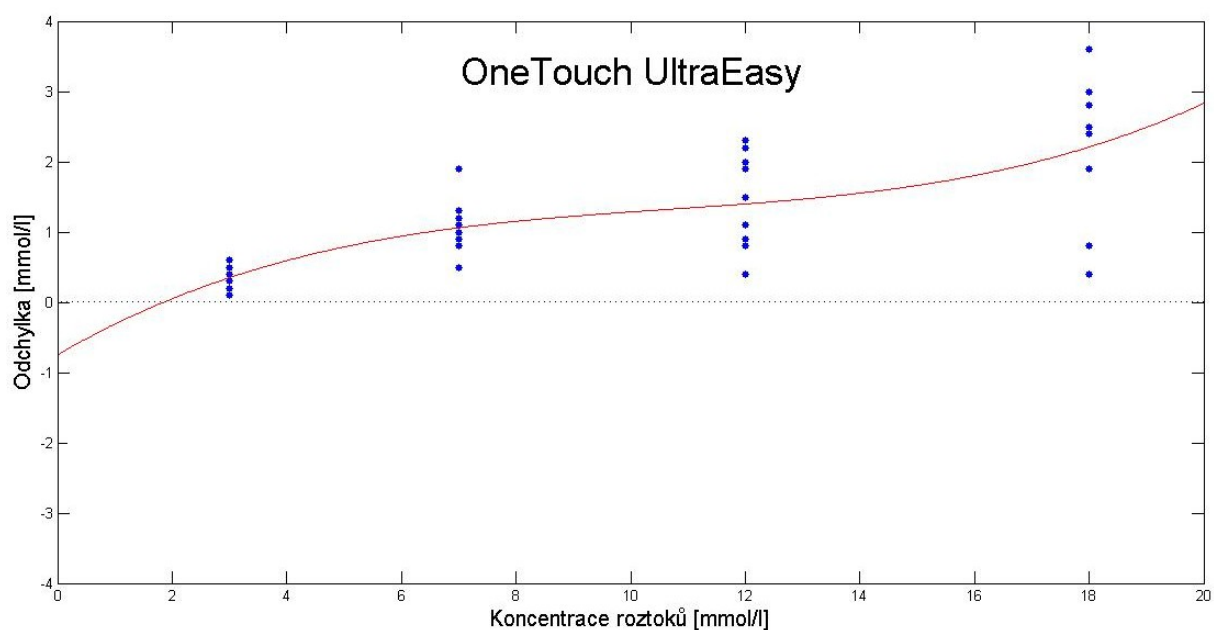
Glukometr OneTouch UltraEasy



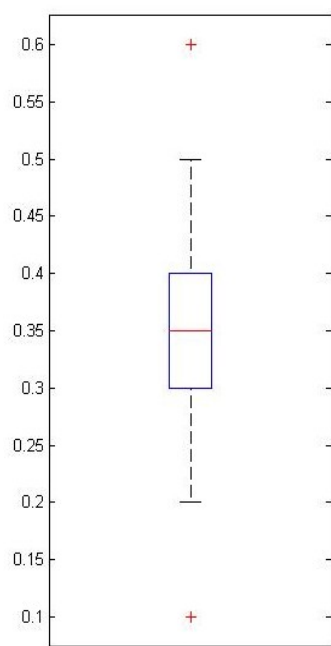
Obrázek 46: OneTouch UltraEasy [44]

Výrobce:	Johnson & Jonhson, divize LifeScan
Rozměry:	108 x 32 x 17 mm
Hmotnost:	35 g
Rozsah měření:	1,1–33,3 mmol/l
Paměť:	150 posledních výsledků
Komunikace s PC:	USB
Komunikace s inz. pumpou:	NE
Napájení:	1 ks vyměnitelná lithiová baterie 3 V
Velikost vzorku krve:	1 µl
Doba měření:	5 s

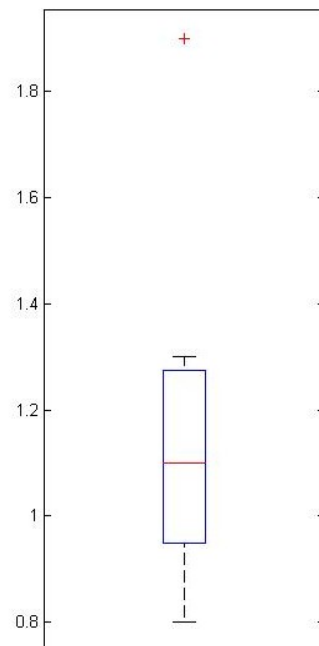
Datum měření:	6. 11. 2014
Výrobní číslo test. modelu:	XHB01DAAR
Šarže testovacích proužků:	3032381
Datum použitelnosti:	03/2015



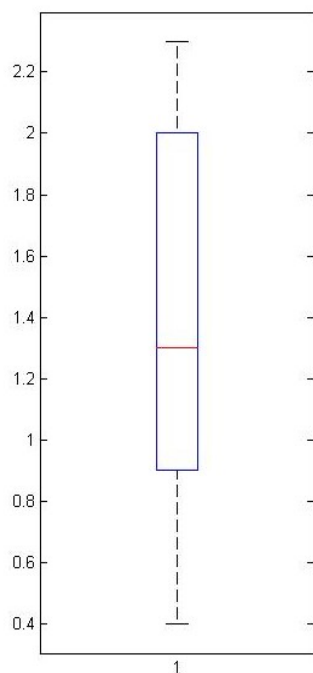
Obrázek 47: OneTouch UltraEasy - naměřené výsledky včetně proložení polynomicou křivkou



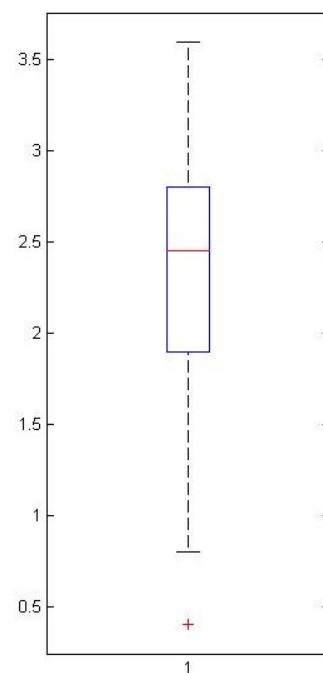
Obrázek 48: Velikost odchylek pro roztok 3 mmol/l



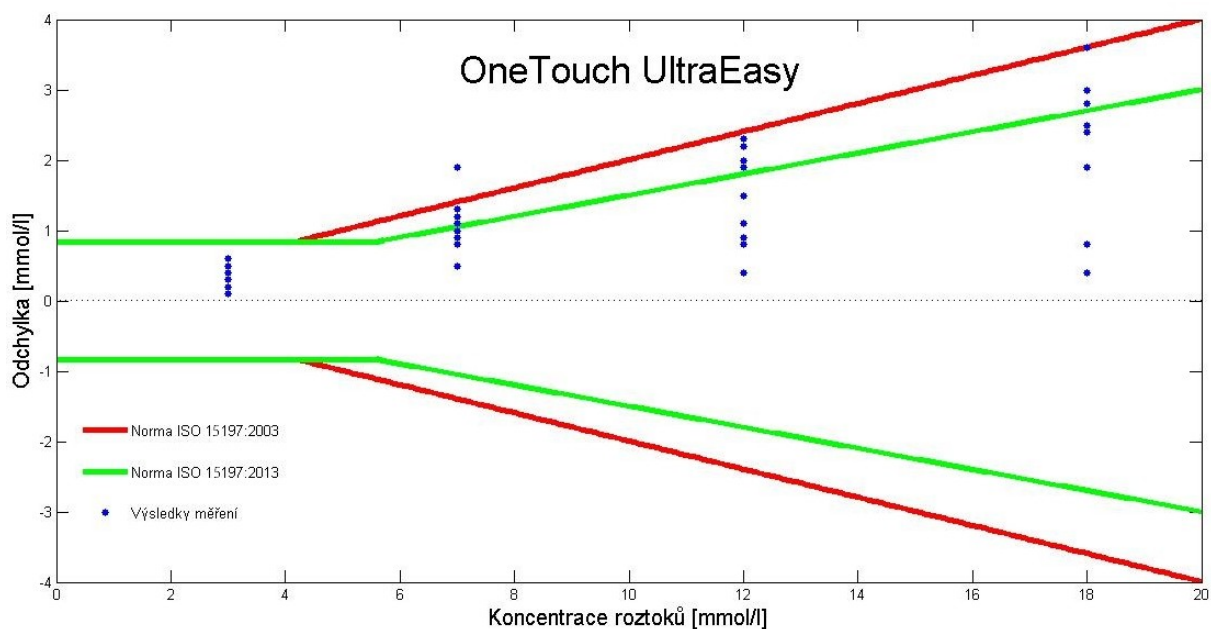
Obrázek 49: Velikost odchylek pro roztok 7 mmol/l



Obrázek 50: Velikost odchylek pro roztok 12 mmol/l



Obrázek 51: Velikost odchylek pro roztok 18 mmol/l



Obrázek 52: OneTouch UltraEasy – výsledky měření a přípustné odchylky podle norem

Splnění norem

Procento výsledků v normě ISO 14197:2003: 98 %

Splnění podmínek: ANO

Procento výsledků v normě ISO 14197:2013: 70 %

Splnění podmínek: NE

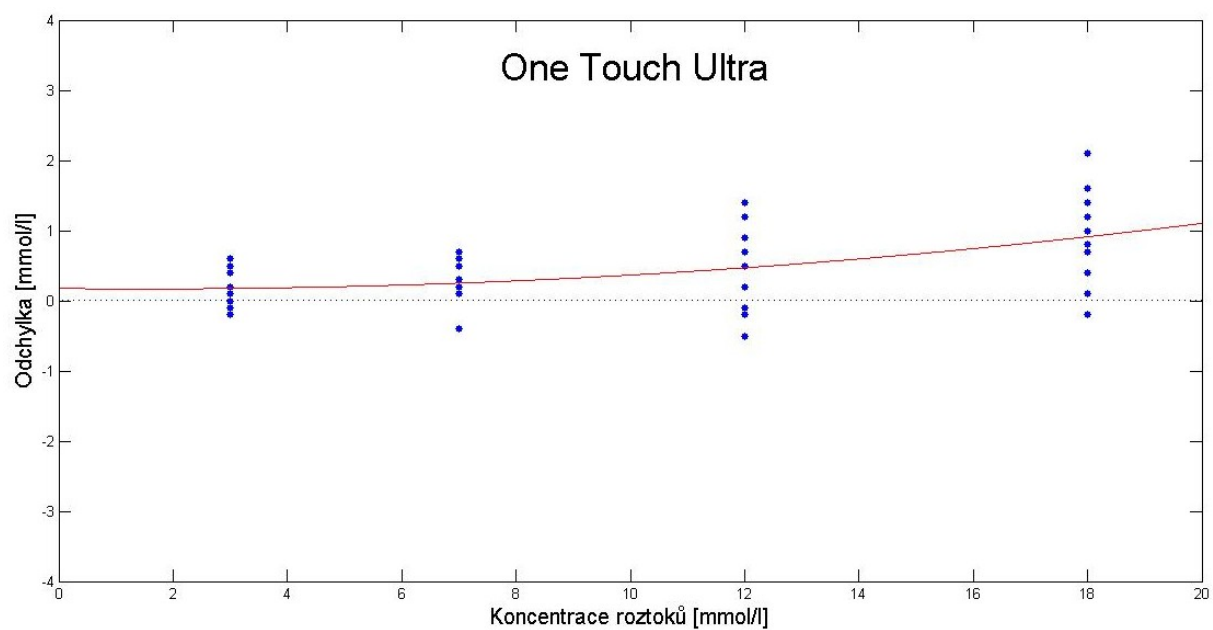
Glukometr One Touch Ultra



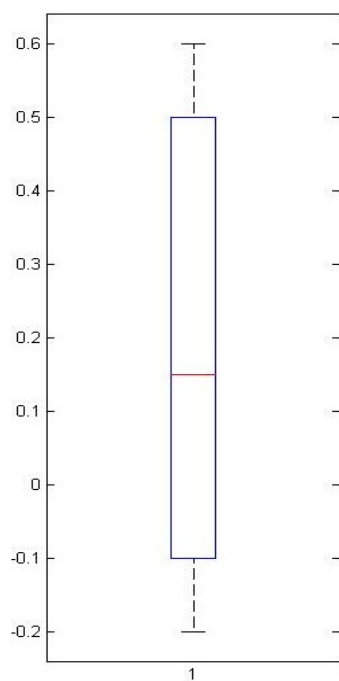
Obrázek 53: OneTouch Ultra [44]

Výrobce:	Johnson & Jonhson, divize LifeScan
Rozměry:	79 x 57 x 19 mm
Hmotnost:	42,5 g
Rozsah měření:	1,1–33,3 mmol/l
Paměť:	150 posledních výsledků
Komunikace s PC:	ANO-speciální konektor
Komunikace s inz. pumpou:	NE
Napájení:	1 ks vyměnitelná lithiová baterie 3 V
Velikost vzorku krve:	1 μ l
Doba měření:	5 s

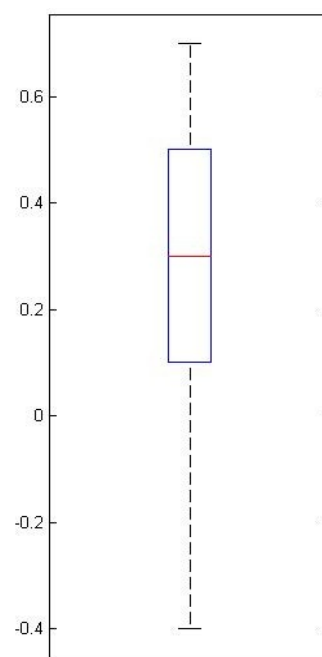
Datum měření:	6. 11. 2014
Výrobní číslo test. modelu:	TDQ0653RT
Šarže testovacích proužků:	3032381
Datum použitelnosti:	03/2015



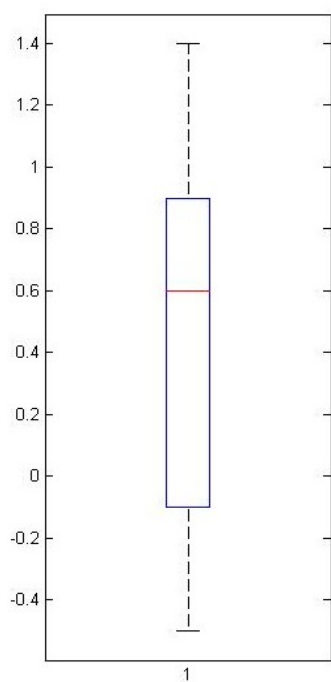
Obrázek 54: OneTouch Ultra - naměřené výsledky včetně proložení polynomicou křivkou



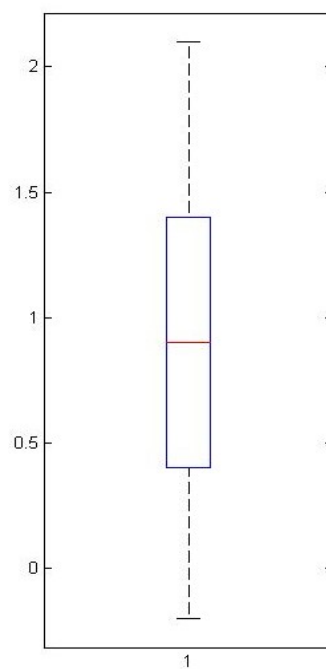
Obrázek 55: OneTouch Ultra - Odchylky hodnot pro roztok 3 mmol/l



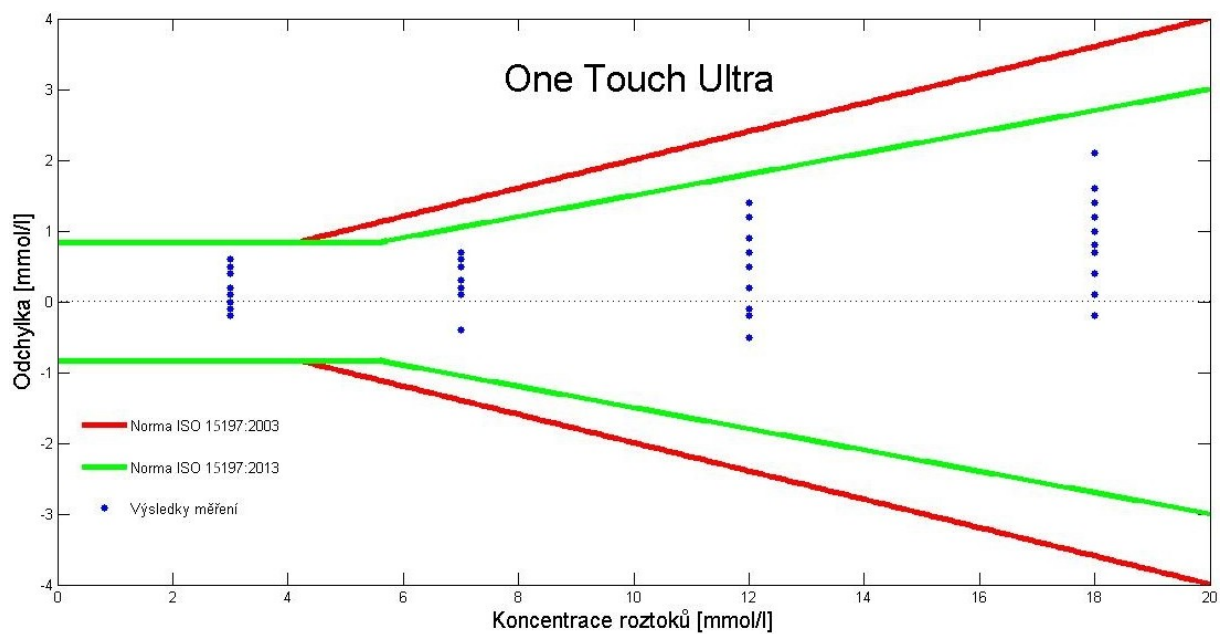
Obrázek 56: OneTouch Ultra - odchylky hodnot pro roztok 7 mmol/l



Obrázek 57: One touch Ultra -
odchylky hodnot pro roztok
12 mmol/l



Obrázek 58: OneTouch Ultra-
odchylky hodnot pro roztok
18 mmol/l



Obrázek 59: OneTouch Ultra – výsledky měření a přípustné odchylky podle norem

Splnění norem

Procento výsledků v normě ISO 14197:2003: 100 %

Splnění podmínek: ANO

Procento výsledků v normě ISO 14197:2013: 100 %

Splnění podmínek: ANO

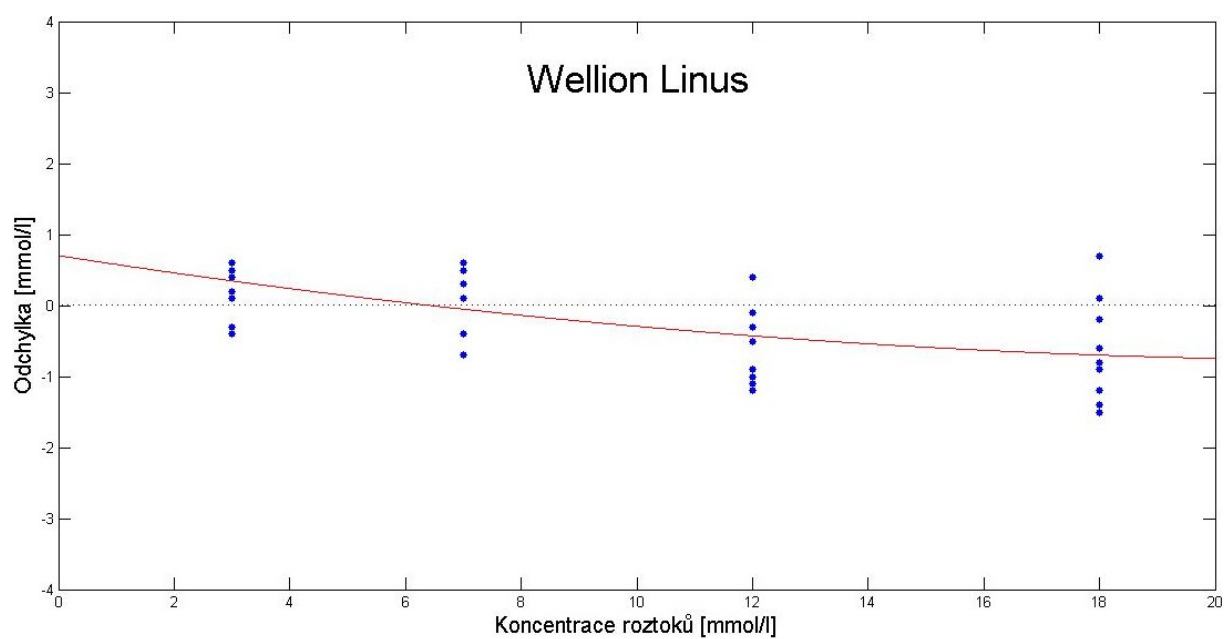
Wellion Linus



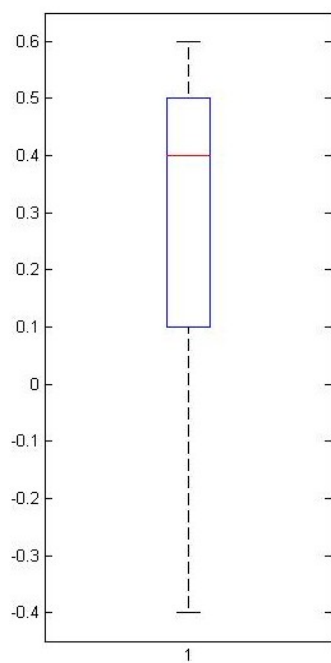
Obrázek 60: Wellion Linus [43]

Výrobce:	Wellion
Rozměry:	77 x 44 x 16 mm
Hmotnost:	44 g
Rozsah měření:	1,1–33,3 mmol/l
Paměť:	300 posledních výsledků
Komunikace s PC:	ANO
Komunikace s inz. pumpou:	NE
Napájení:	1 ks vyměnitelná lithiová baterie 3 V
Velikost vzorku krve:	0,5 µl
Doba měření:	3 s

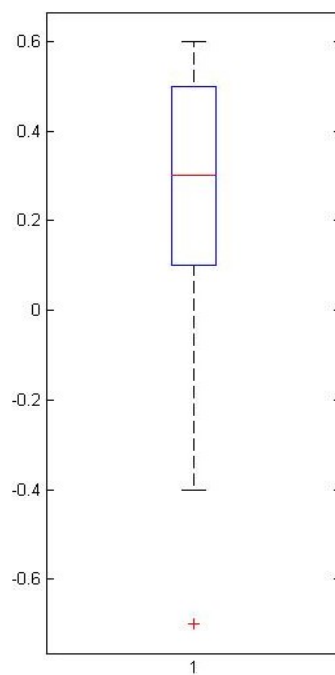
Datum měření:	13. 11. 2014
Výrobní číslo test. modelu:	AFBE3117601022
Šarže testovacích proužků:	LF18WX646
Datum použitelnosti:	12/2015



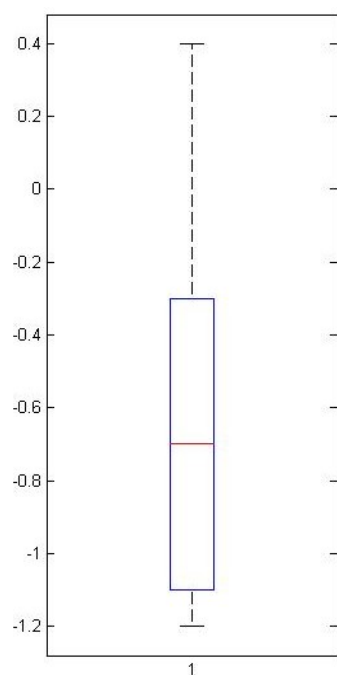
Obrázek 61: Wellion Linus – výsledky měření proložené polynomicou křivkou



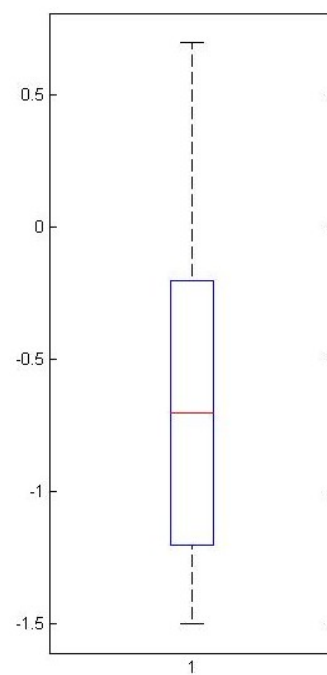
Obrázek 62: Wellion Linus –
Odchylky hodnot pro roztok
3 mmol/l



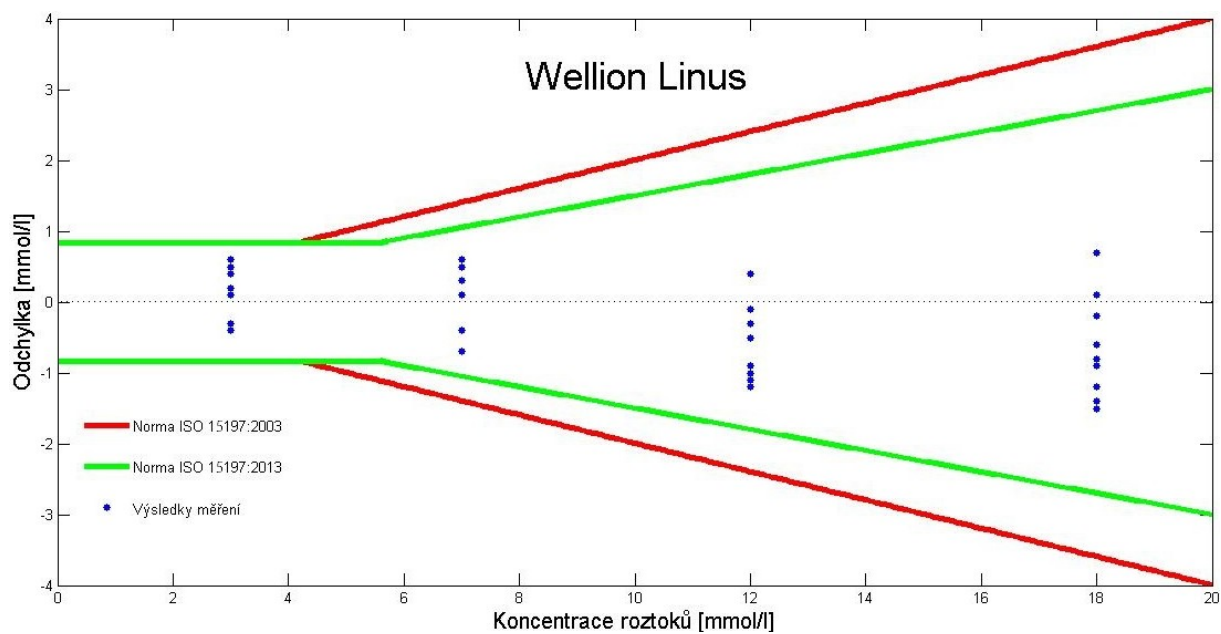
Obrázek 63: Wellion Linus –
odchylky hodnot pro roztok
7 mmol/l



Obrázek 64: Wellion Linus – odchylky hodnot pro roztok 12 mmol/l



Obrázek 65: Wellion Linus – odchylky hodnot pro roztok 18 mmol/l



Obrázek 66: Wellion Linus – výsledky měření a přípustné odchylky podle norem

Splnění norem

Procento výsledků v normě ISO 14197:2003: 100 %

Splnění podmínek: ANO

Procento výsledků v normě ISO 14197:2013: 100 %

Splnění podmínek: ANO

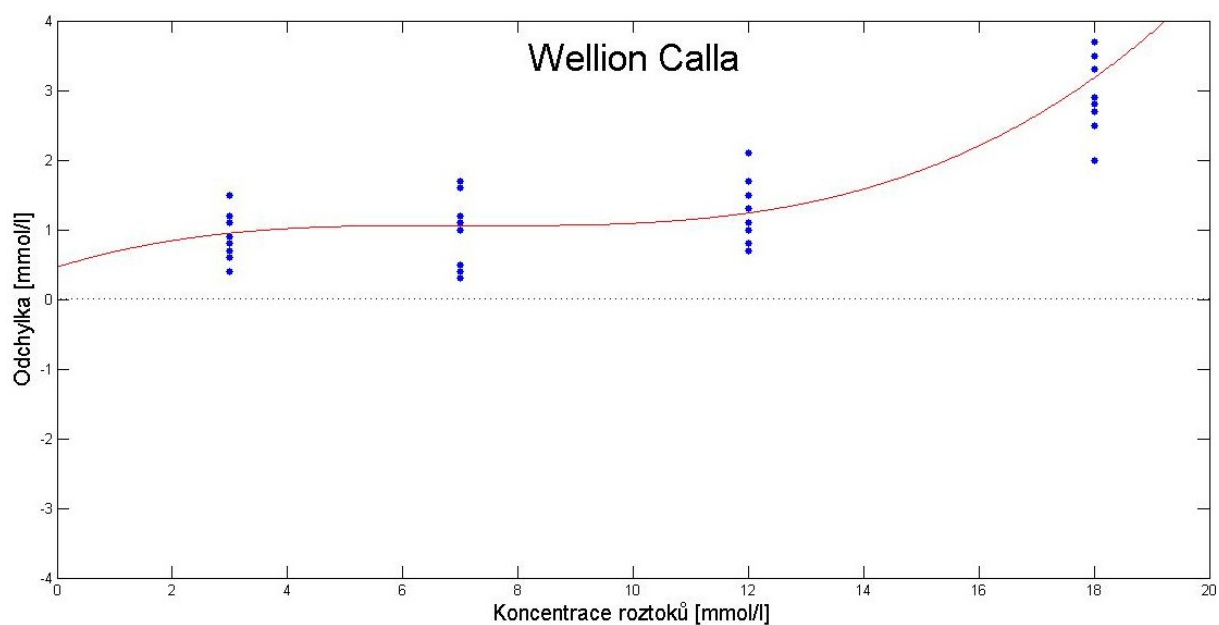
Wellion Calla



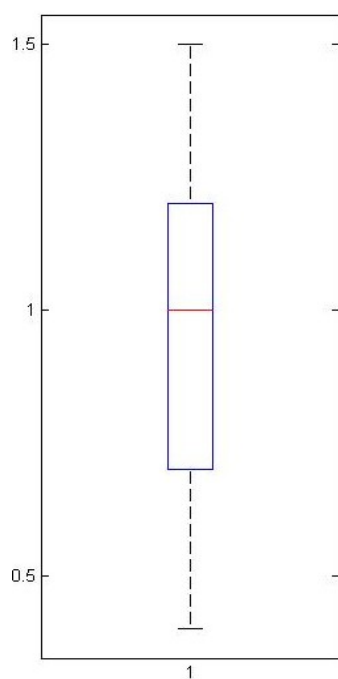
Obrázek 67: Wellion Calla [43]

Výrobce:	Wellion
Rozměry:	70 x 63 x 23 mm
Hmotnost:	68 g
Rozsah měření:	1,1–33,3 mmol/l
Paměť:	500 posledních výsledků
Komunikace s PC:	ANO – USB
Komunikace s inz. pumpou:	NE
Napájení:	2 ks alkalické baterie AAA
Velikost vzorku krve:	0,6 µl
Doba měření:	6 s

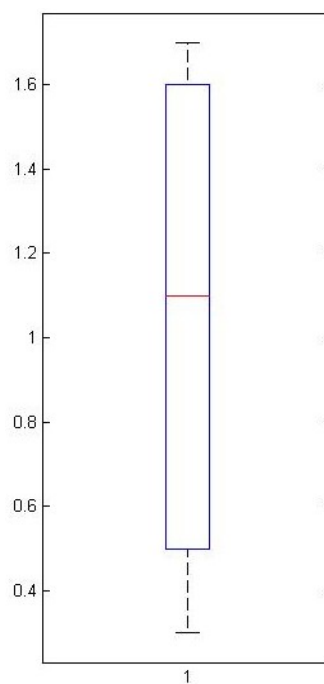
Datum měření:	04. 03. 2015
Výrobní číslo test. modelu:	5910600188
Šarže testovacích proužků:	TJ91311044
Datum použitelnosti:	11/2015



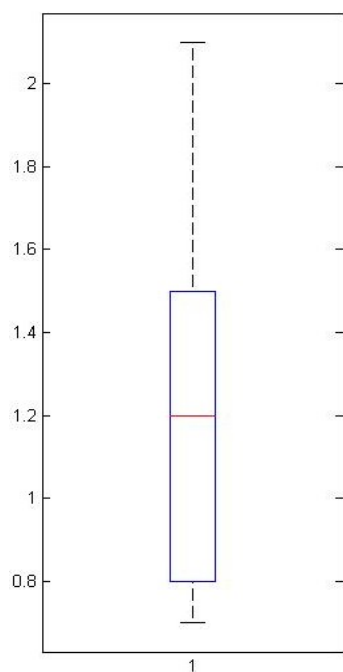
Obrázek 68: Wellion Calla – výsledky měření proložené polynomicou křivkou



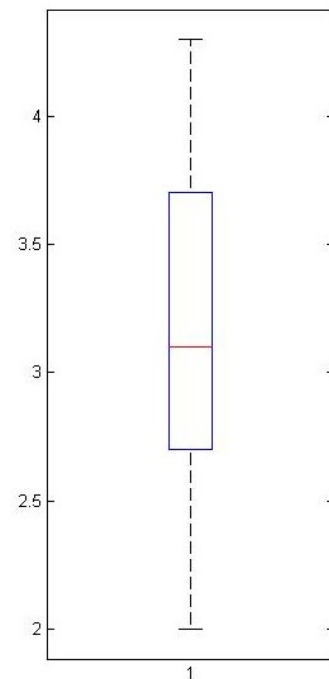
Obrázek 69: Wellion Calla – velikost odchylek pro roztok 3 mmol/l



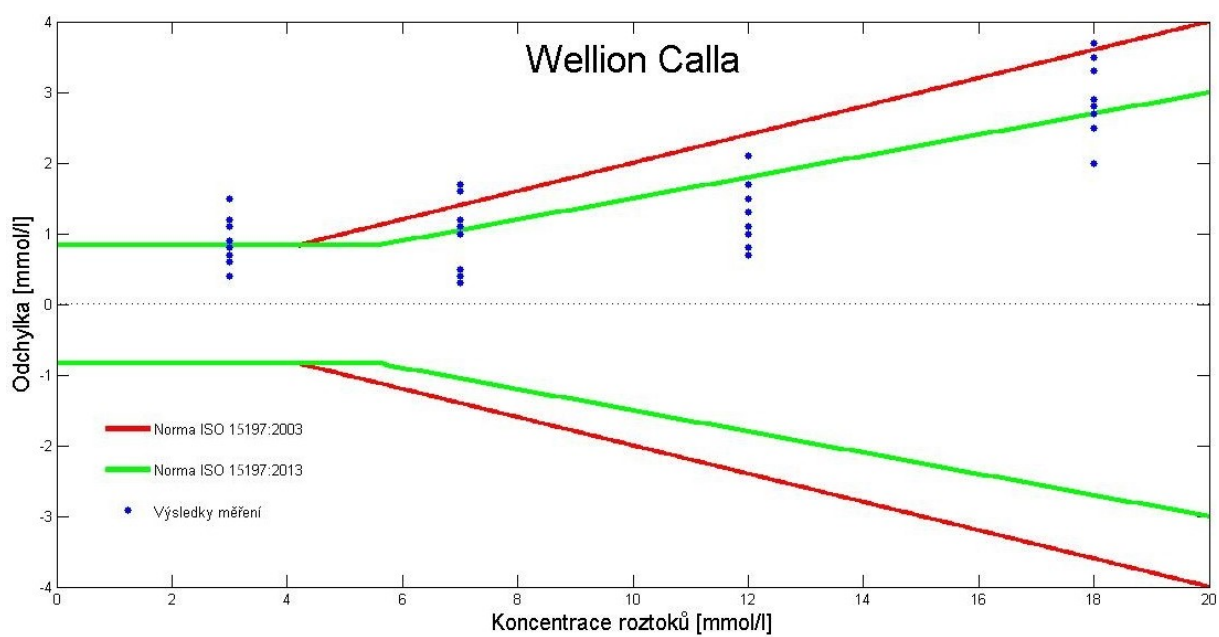
Obrázek 70: Wellion Calla – velikost odchylek pro roztok 7 mmol/l



Obrázek 71: Wellion Calla – velikost odchylek pro roztok 12 mmol/l



Obrázek 72: Wellion Calla – velikost odchylek pro roztok 18 mmol/l



Obrázek 73: Wellion Calla – výsledky měření a přípustné odchylky podle norem

Splnění norem

Procento výsledků v normě ISO 14197:2003: 70 %

Splnění podmínek: NE

Procento výsledků v normě ISO 14197:2013: 50 %

Splnění podmínek: NE

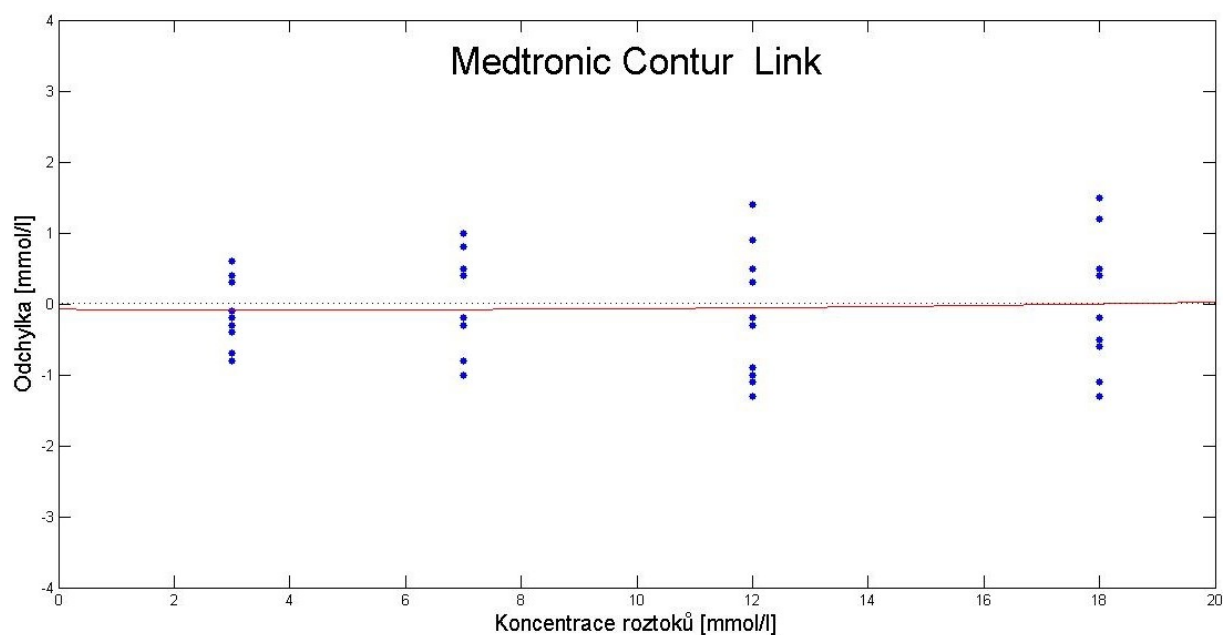
Medtronic ContourLink



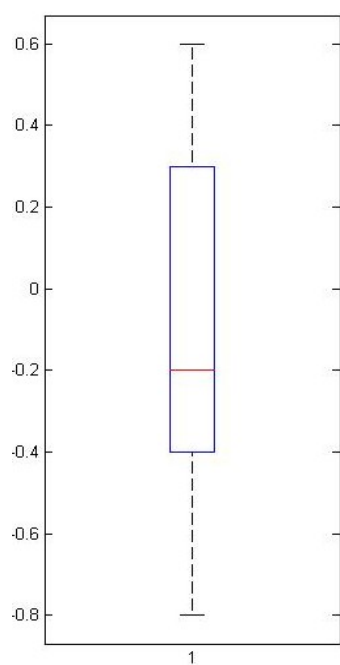
Obrázek 74: Glukometr Contour Link [38]

Výrobce:	Bayer
Rozměry:	77 x 57 x 19 mm
Hmotnost:	48 g
Rozsah měření:	0,6–33,3 mmol/l
Paměť:	480 posledních výsledků
Komunikace s PC:	ANO - Bluetooth
Komunikace s inz. pumpou:	ANO – Medtronic Paradigm VEO
Napájení:	2 ks vyměnitelná lithiová baterie 3 V
Velikost vzorku krve:	0,6 µl
Doba měření:	5 s

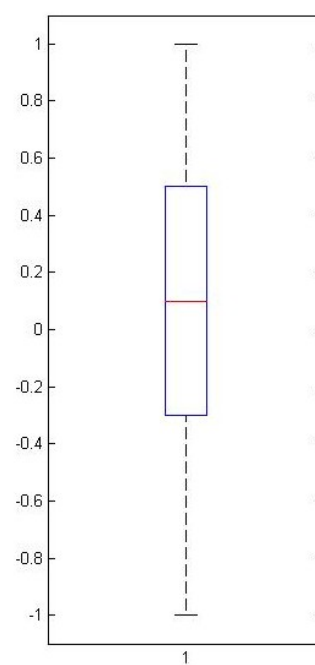
Datum měření:	4. 12. 2014
Výrobní číslo test. modelu:	DW36J3C31B
Šarže testovacích proužků:	DP4BJ3F05B
Datum použitelnosti:	02/2016



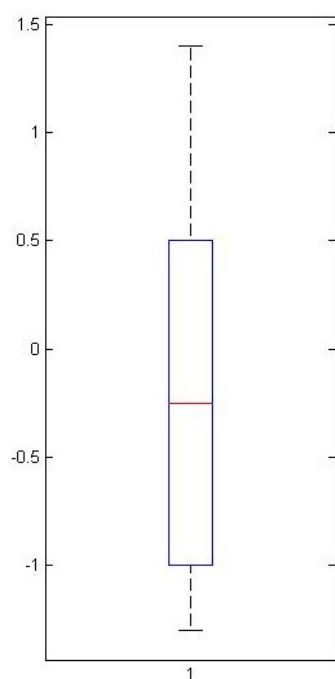
Obrázek 75: Medtronic Contour Link – výsledky měření proložené polynomicou křivkou



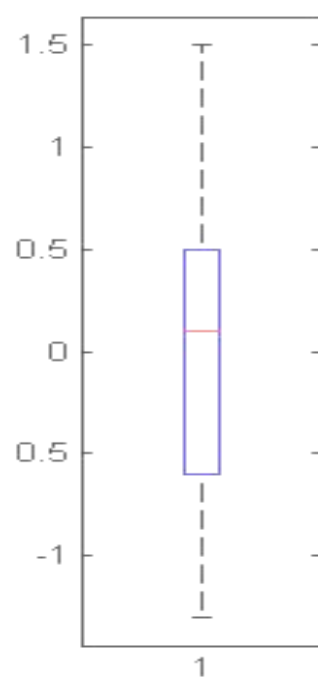
Obrázek 76: Medtronic Contour Link – Velikost odchylek pro roztok 3 mmol/l



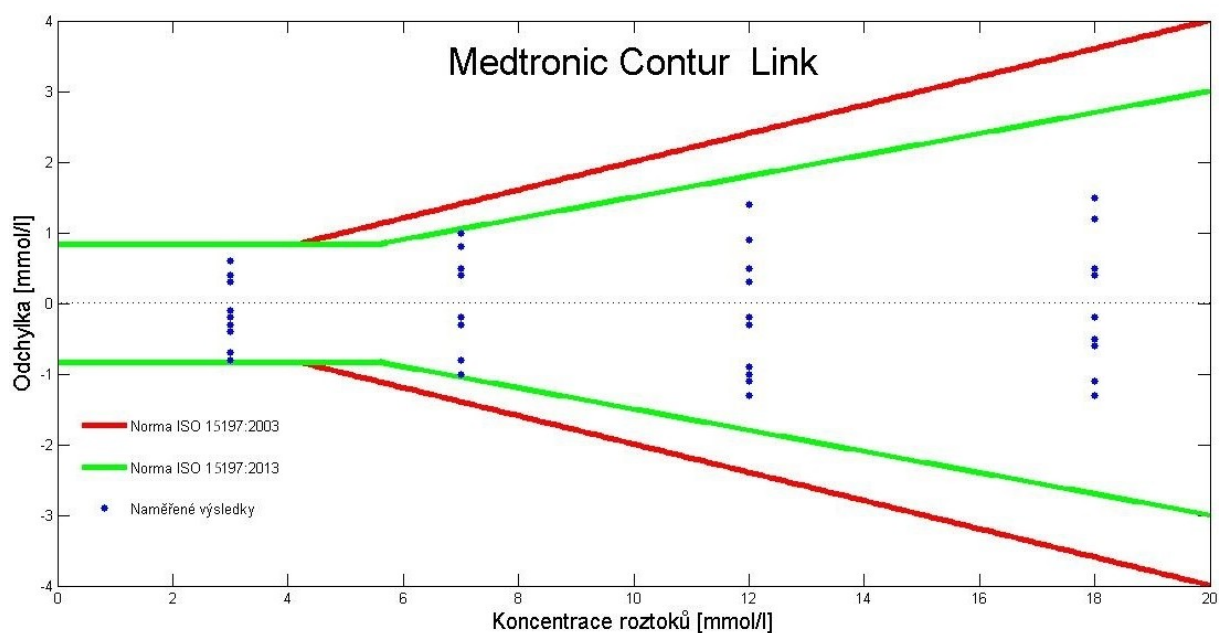
Obrázek 77: Medtronic Contour Link – Velikost odchylek pro roztok 7 mmol/l



Obrázek 78: Medtronic Contour Link – Velikost odchylek pro roztok 12 mmol/l



Obrázek 79: Medtronic Contour Link – Velikost odchylek pro roztok 18 mmol/l



Obrázek 80: Medtronic Contour Link – výsledky měření a přípustné odchylky podle norem

Splnění norem

Procento výsledků v normě ISO 14197:2003: 100 %

Splnění podmínek: ANO

Procento výsledků v normě ISO 14197:2013: 100 %

Splnění podmínek: ANO

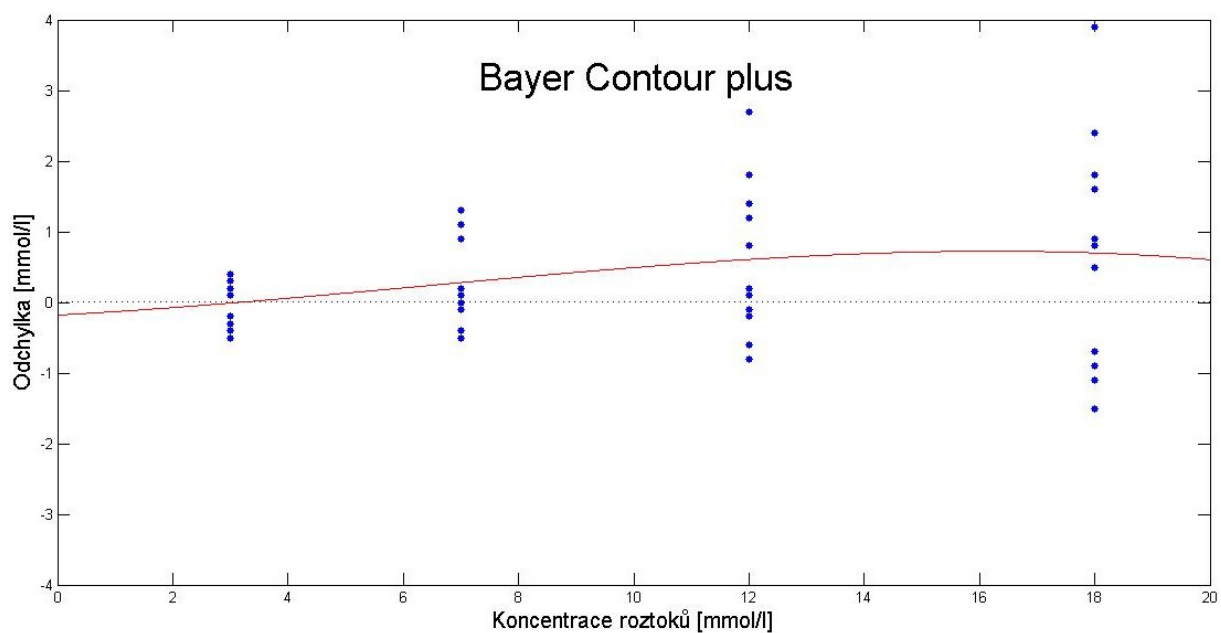
Bayer Contour Plus



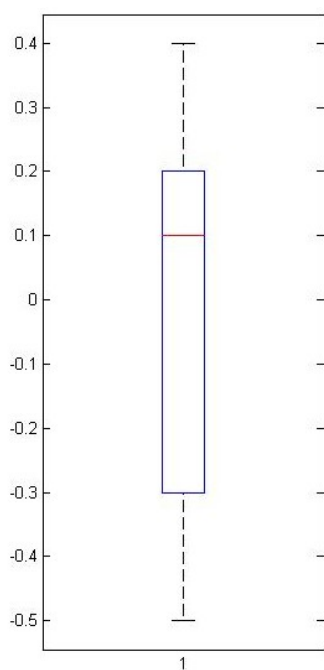
Obrázek 81: Bayer Contour Plus [42]

Výrobce:	Bayer
Rozměry:	77 x 57 x 19 mm
Hmotnost:	47 g
Rozsah měření:	0,6–33,3 mmol/l
Paměť:	480 posledních výsledků
Komunikace s PC:	ANO - USB
Komunikace s inz. pumpou:	NE
Napájení:	2 ks vyměnitelná lithiová baterie 3 V
Velikost vzorku krve:	0,6 µl
Doba měření:	5 s

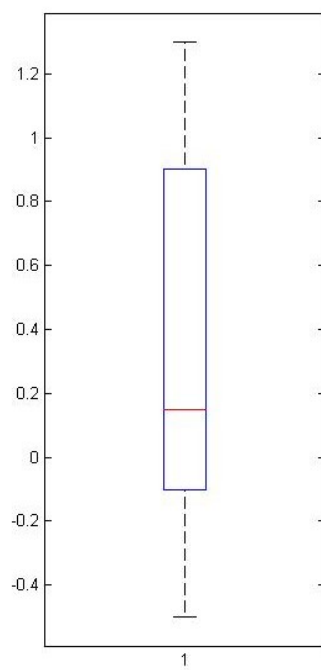
Datum měření:	4. 12. 2014
Výrobní číslo test. modelu:	1351191
Šarže testovacích proužků:	DP3GLHC03B
Datum použitelnosti:	07/2015



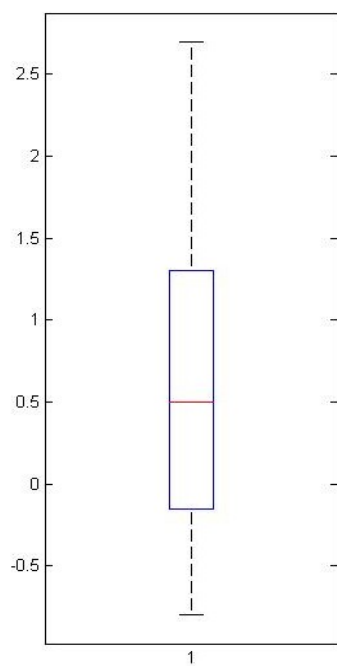
Obrázek 82: Bayer Contour Plus – výsledky měření proložené polynomicou křivkou



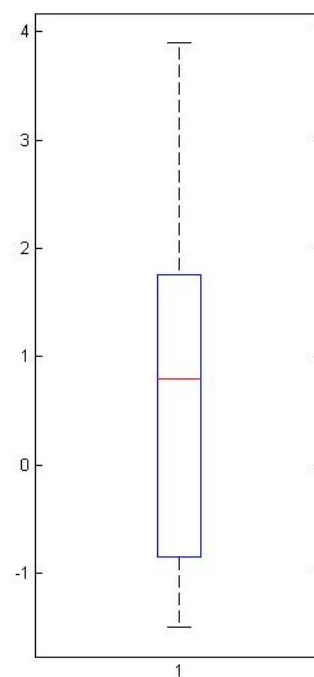
Obrázek 83: Bayer Contour Plus -
Velikost odchylek pro roztok
3 mmol/l



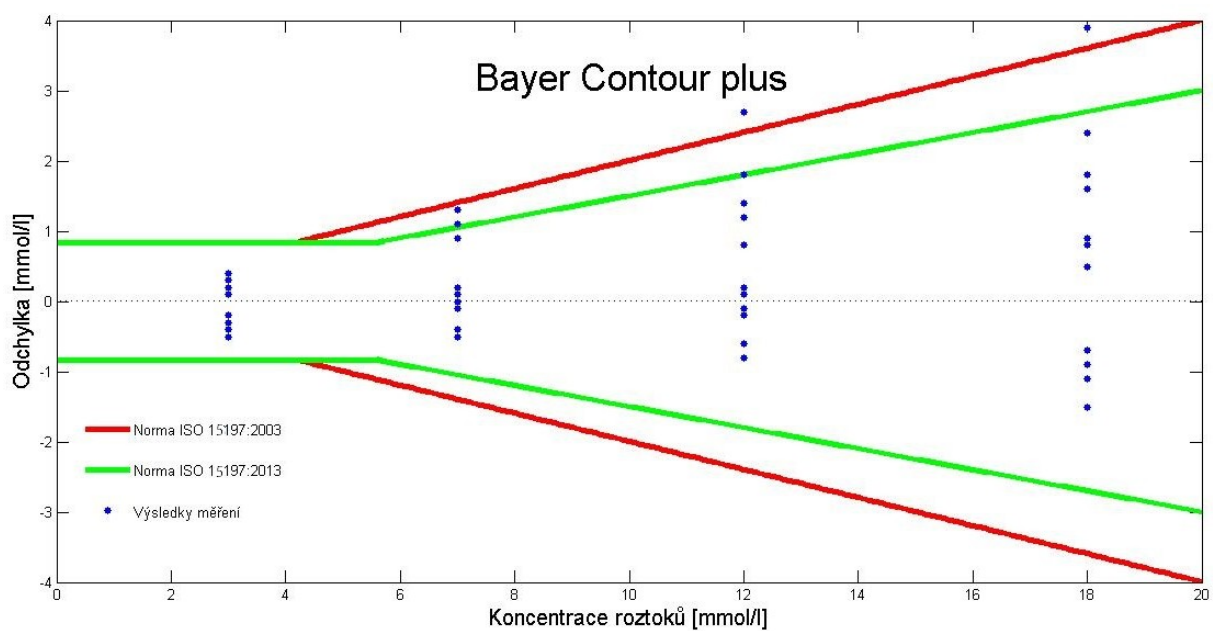
Obrázek 84: Bayer Contour Plus -
Velikost odchylek pro roztok
7 mmol/l



Obrázek 85: Bayer Contour Plus
– velikost odchylek pro roztok
12 mmol/l



Obrázek 86: Bayer Contour Plus
– velikost odchylek pro roztok
18 mmol/l



Obrázek 87: Bayer Contour plus – výsledky měření a přípustné odchylky podle norem

Splnění norem

Procento výsledků v normě ISO 14197:2003: 95 %

Splnění podmínek: ANO

Procento výsledků v normě ISO 14197:2013: 90 %

Splnění podmínek: NE

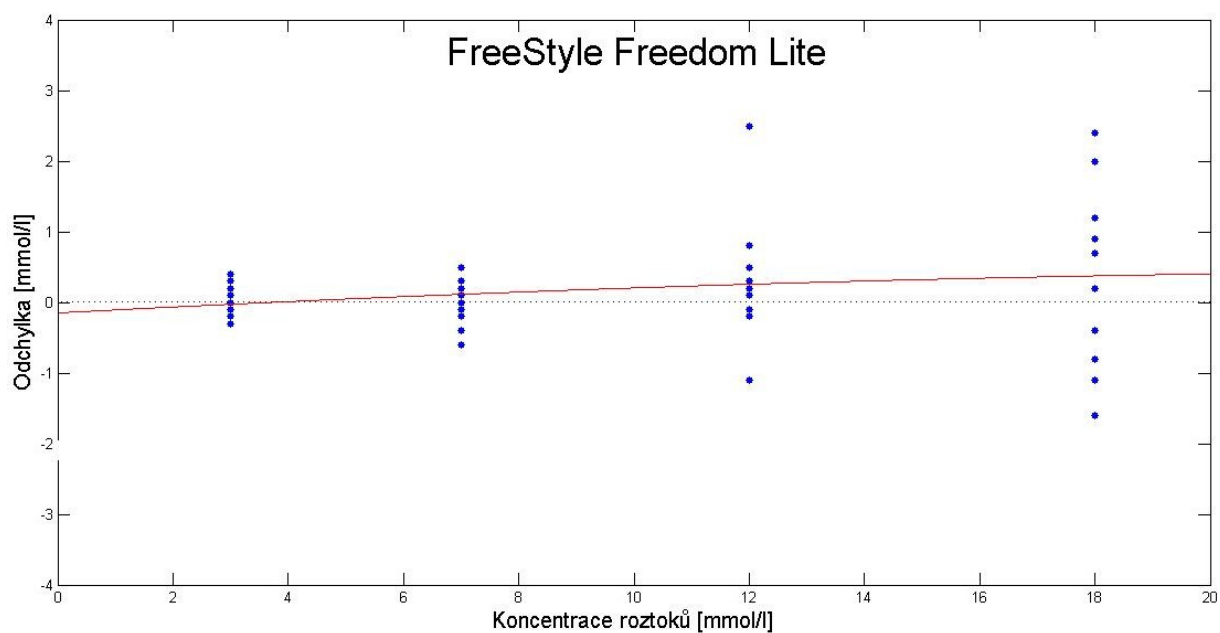
Freestyle Freedom Lite



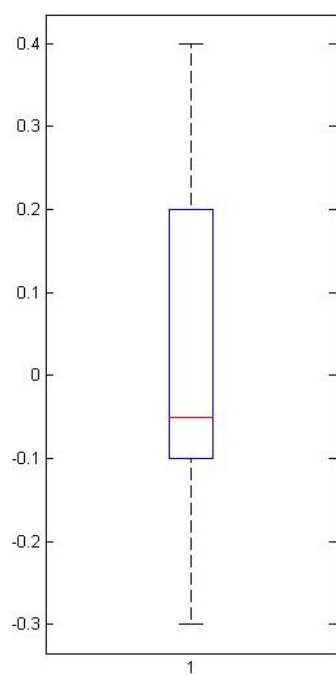
Obrázek 88: Freestyle Freedom Lite [45]

Výrobce:	Abbot
Rozměry:	51 x 84 x 16 mm
Hmotnost:	45 g
Rozsah měření:	1,1–27,8 mmol/l
Paměť:	400 posledních výsledků
Komunikace s PC:	ANO
Komunikace s inz. pumpou:	NE
Napájení:	1 ks vyměnitelná lithiová baterie 3 V
Velikost vzorku krve:	0,3 µl
Doba měření:	4 s

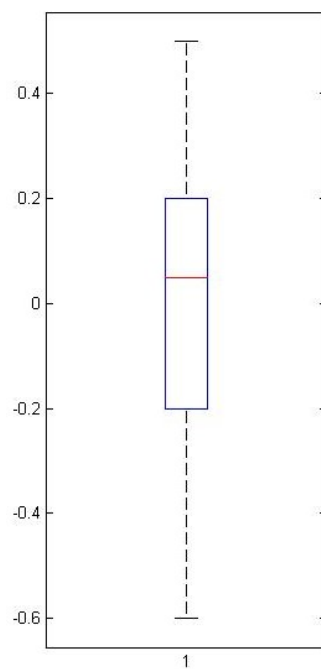
Datum měření:	11. 12. 2014
Výrobní číslo test. modelu:	CEMT 318-M3959
Šarže testovacích proužků:	1466931
Datum použitelnosti:	12/2015



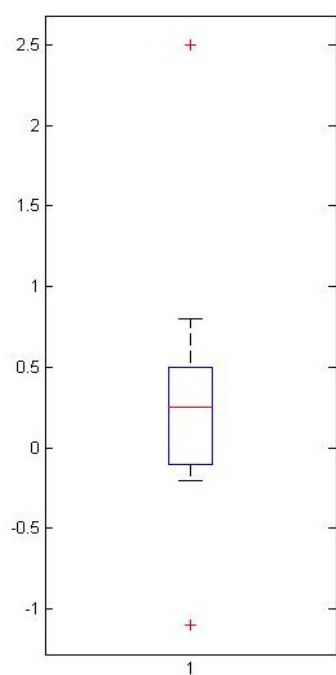
Obrázek 89: FreeStyle Freedom Lite – výsledky měření proložené polynomicou křivkou



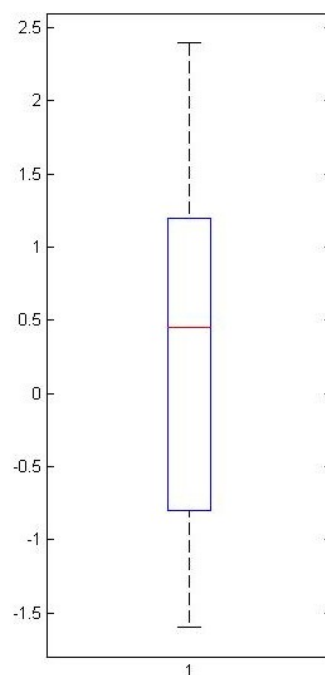
Obrázek 90: Freestyle Freedom Lite – velikost odchylek pro roztok 3 mmol/l



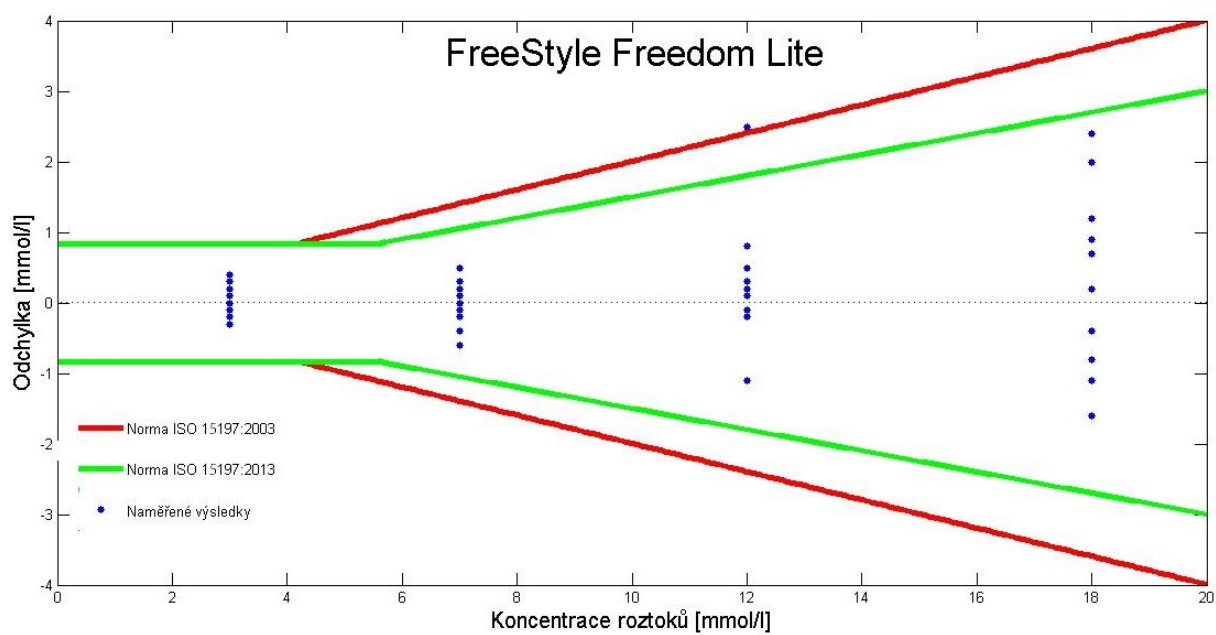
Obrázek 91: Freestyle Freedom Lite – velikost odchylek pro roztok 7 mmol/l



Obrázek 92: Freestyle Freedom Lite – Velikost odchylek pro roztok 12 mmol/l



Obrázek 93: Freestyle Freedom Lite – Velikost odchylek pro roztok 18 mmol/l



Obrázek 94: FreeStyle Freedom Lite – výsledky měření a přípustné odchylky podle norem

Splnění norem

Procento výsledků v normě ISO 14197:2003: 98 %

Splnění podmínek: ANO

Procento výsledků v normě ISO 14197:2013: 98 %

Splnění podmínek: ANO

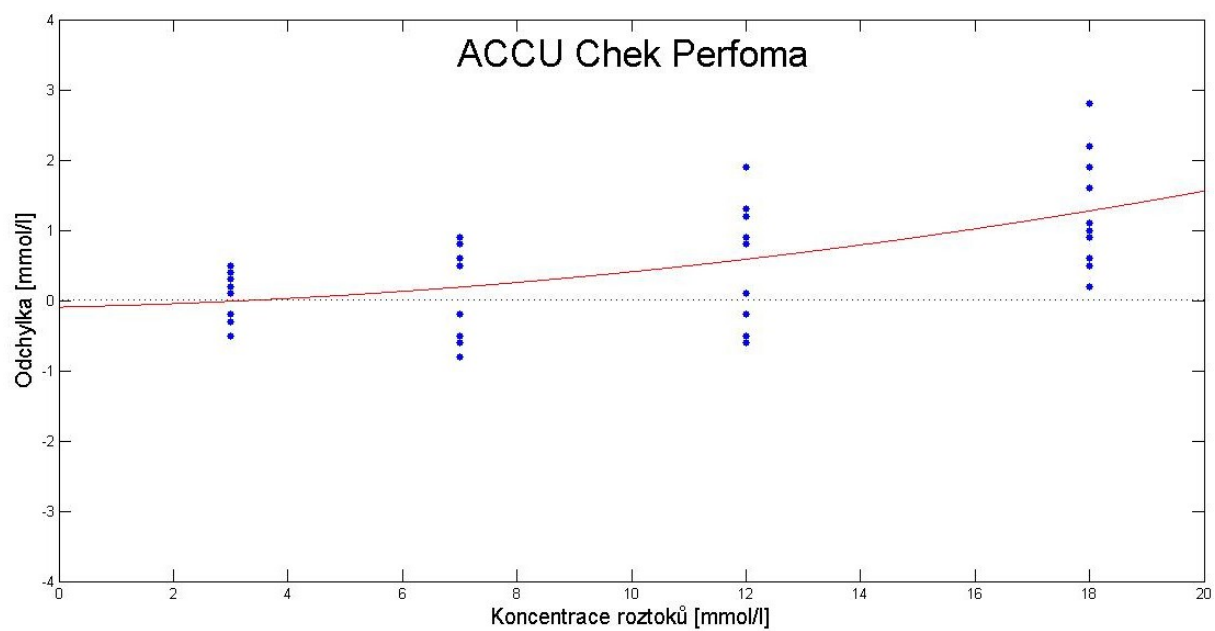
Accu-Chek Performa



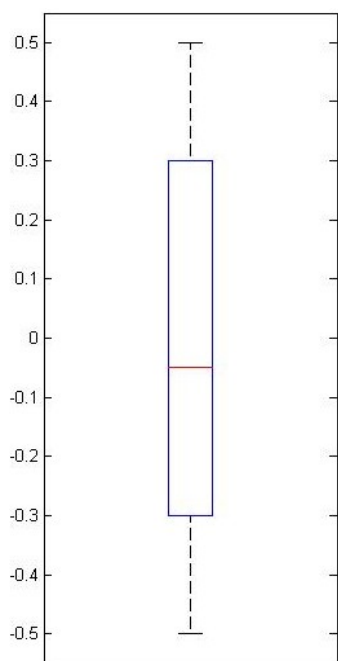
Obrázek 95: Glukometr Accu-Chek Performa [40]

Výrobce:	Roche
Rozměry:	94 x 52 x 21 mm
Hmotnost:	54 g
Rozsah měření:	0,6–33,3 mmol/l
Paměť:	500 posledních výsledků
Komunikace s PC:	ANO
Komunikace s inz. pumpou:	NE
Napájení:	1 ks vyměnitelná lithiová baterie 3 V
Velikost vzorku krve:	0,6 µl
Doba měření:	5 s

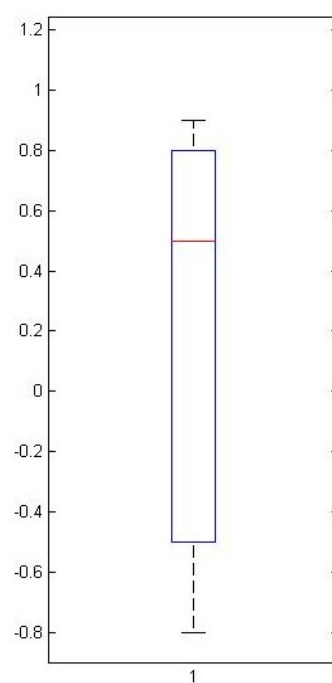
Datum měření:	11. 12. 2014
Výrobní číslo test. modelu:	55204239173
Šarže testovacích proužků:	473336
Datum použitelnosti:	12/2015



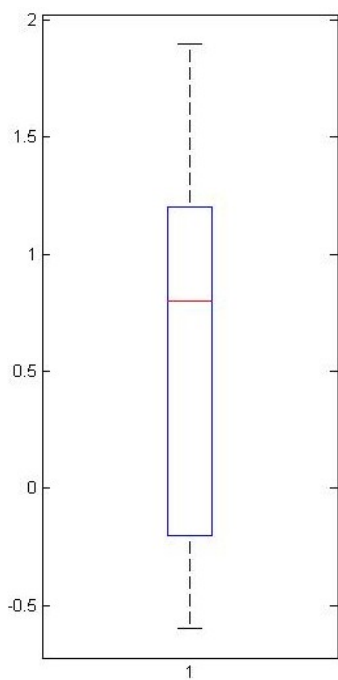
Obrázek 96: Accu-Chek Perfoma – výsledky měření proložené polynomicou křivkou



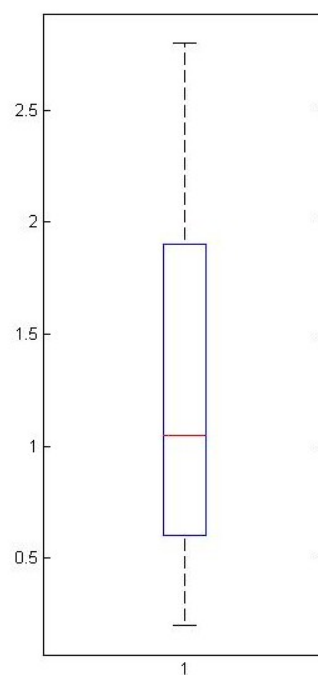
Obrázek 97: Accu-Chek Perfoma – velikost odchylek pro roztok 3 mmol/l



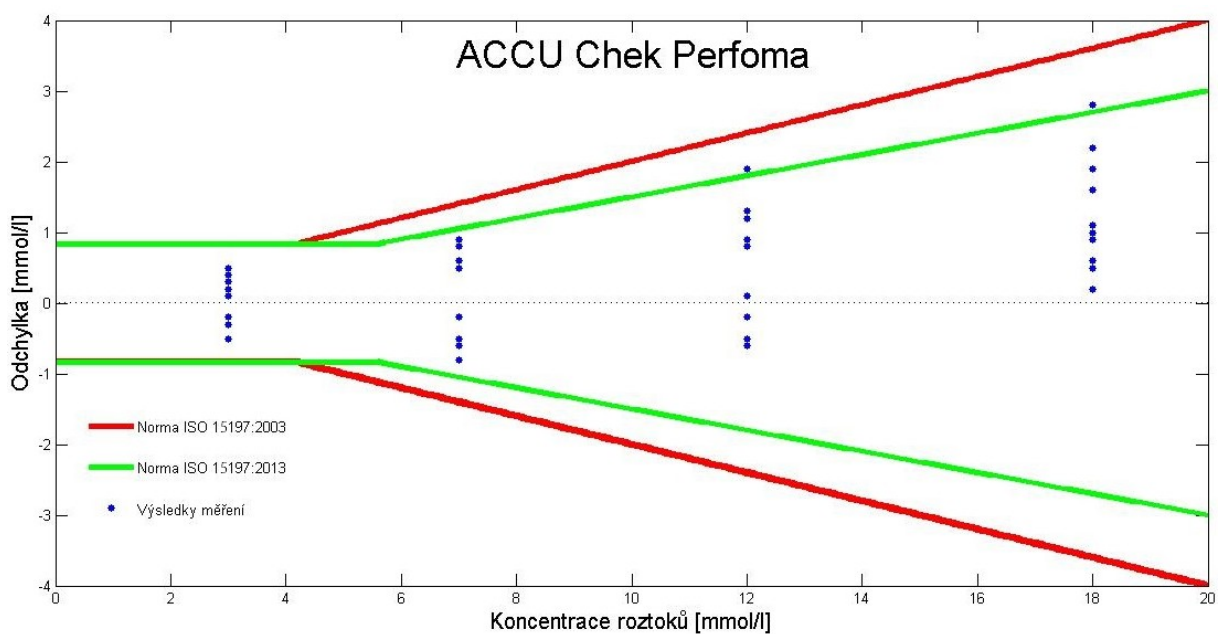
Obrázek 98: Accu-Chek Perfoma – velikost odchylek pro roztok 7 mmol/l



Obrázek 99: Accu-Chek Perfoma
– velikost odchylek pro roztok
12 mmol/l



Obrázek 49: Accu-Chek Perfoma
– velikost odchylek pro roztok
18 mmol/l



Obrázek 101: Accu-Chek Perfoma – výsledky měření a přípustné odchylky podle norem

Splnění norem

Procento výsledků v normě ISO 14197:2003: 100 %

Splnění podmínek: ANO

Procento výsledků v normě ISO 14197:2013: 95 %

Splnění podmínek: ANO

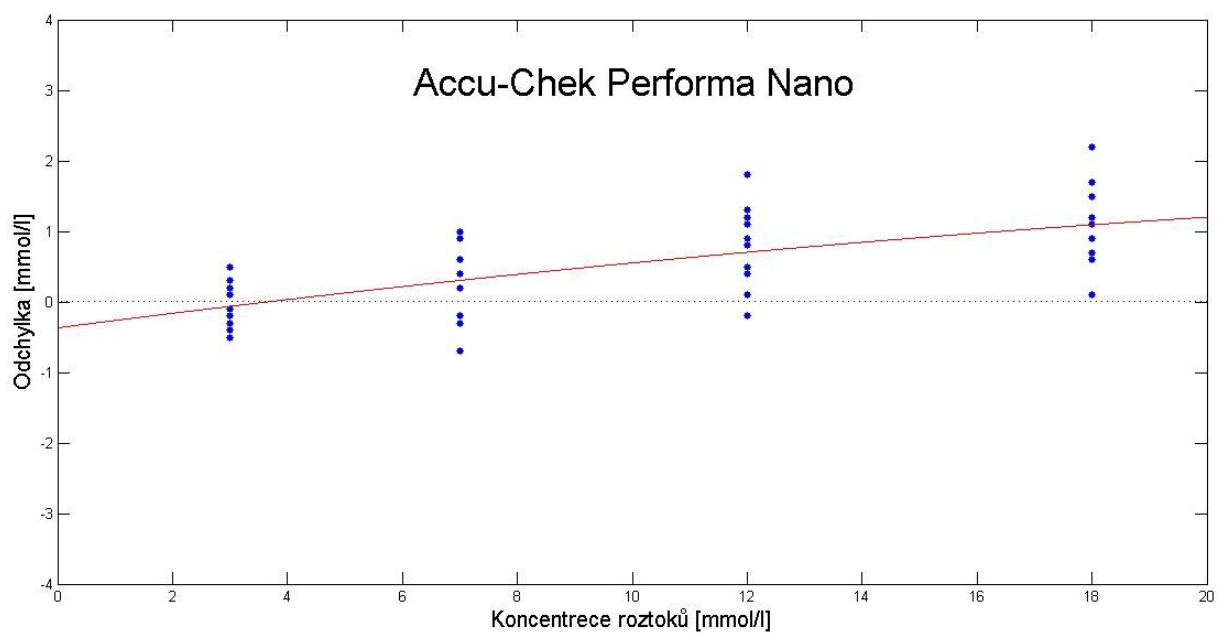
Accu-Chek Perfoma NANO



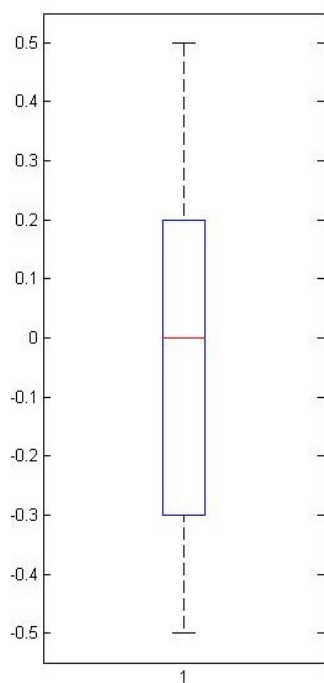
Obrázek 102: Accu-Chek Perfoma NANO [40]

Výrobce:	Roche
Rozměry:	43 x 69 x 20 mm
Hmotnost:	40 g
Rozsah měření:	0,6–33,3 mmol/l
Paměť:	500 posledních výsledků
Komunikace s PC:	ANO
Komunikace s inz. pumpou:	NE
Napájení:	2 ks vyměnitelná lithiová baterie 3 V
Velikost vzorku krve:	0,6 µl
Doba měření:	5 s

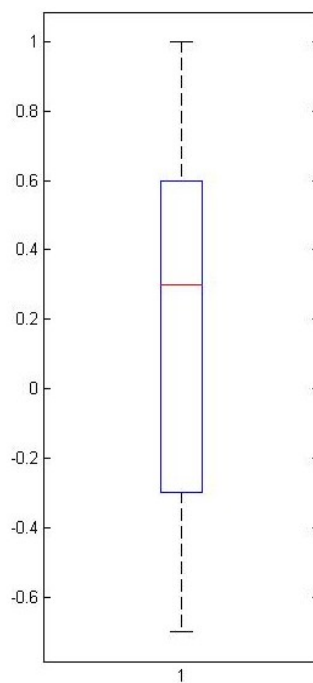
Datum měření:	04. 03. 2015
Výrobní číslo test. modelu:	59620007024
Šarže testovacích proužků:	473336
Datum použitelnosti:	12/2015



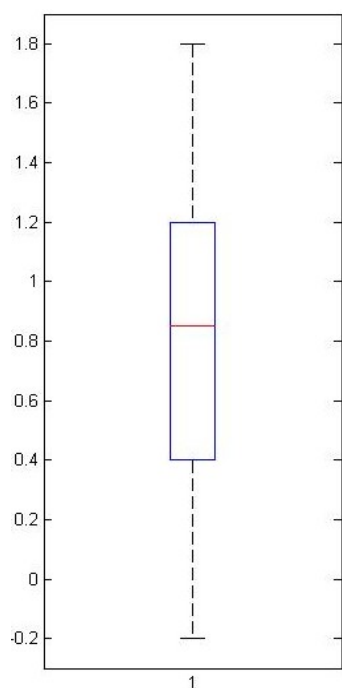
Obrázek 103: Accu-Chek Perfoma Nano – výsledky měření proložené polynomicou křivkou



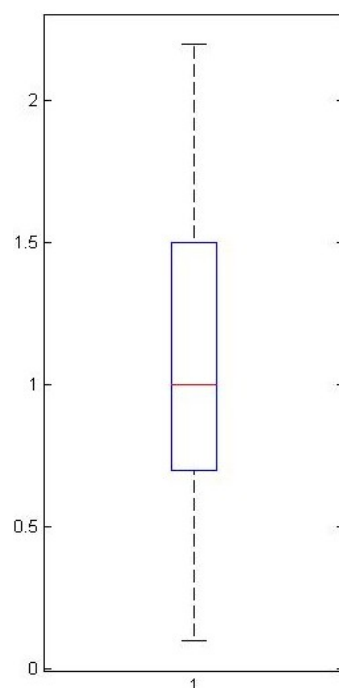
Obrázek 104: Accu-Chek Perfoma Nano – Velikost odchylek pro roztok 3 mmol/l



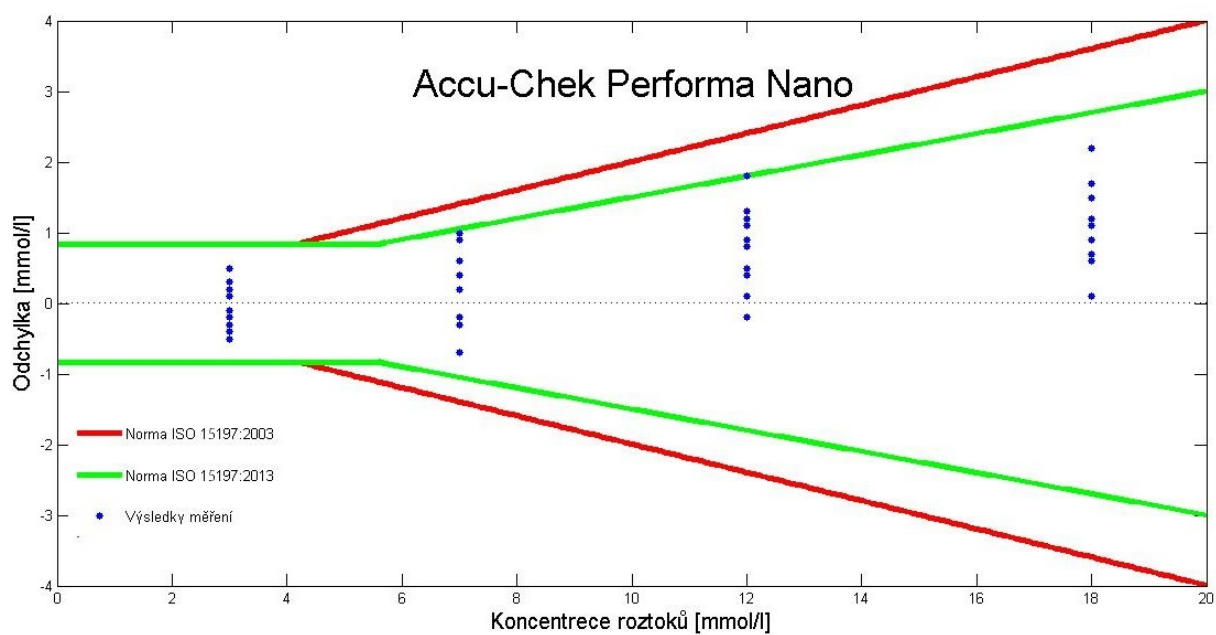
Obrázek 105: Accu-Chek Perfoma Nano – Velikost odchylek pro roztok 7 mmol/l



Obrázek 106: Accu-Chek Performa Nano – Velikost odchylek pro roztok 12 mmol/l



Obrázek 107: Accu-Chek Performa Nano – Velikost odchylek pro roztok 18 mmol/l



Obrázek 108: Accu-Chek Performa Nano – výsledky měření a přípustné odchylky podle norem

Splnění norem

Procento výsledků v normě ISO 14197:2003: 100 %

Splnění podmínek: ANO

Procento výsledků v normě ISO 14197:2013: 100 %

Splnění podmínek: ANO

FreeStyle Optium Xceed



Obrázek 109: Glukometr FreeStyle Optium Xceed [45]

Výrobce:	Abbot
Rozměry:	75 x 53 x 16 mm
Hmotnost:	42 g
Rozsah měření:	1,1–27,8 mmol/l
Paměť:	450 posledních výsledků
Komunikace s PC:	ANO
Komunikace s inz. pumpou:	NE
Napájení:	1 ks vyměnitelná lithiová baterie 3 V
Velikost vzorku krve:	0,6 µl
Doba měření:	3 s

Datum měření:	04. 03. 2015
Výrobní číslo test. modelu:	XCDO81-0075
Šarže testovacích proužků:	45001 63579
Datum použitelnosti:	10/2015

Testovaný glukometr FreeStyle Optium Xceed bohužel nereagoval na námi zvolené testovací roztoky, a nebylo tudíž možné zjistit míru přesnosti daného glukometru. Vždy hlásil chybu požadující provedení nového testu.

9.2 Statistické vyhodnocení

Z výsledků měření glukometrů ve školní laboratoři lze jasně vyčíst, jak se který glukometr choval a jaké výsledky zobrazoval při použití kontrolních roztoků. Lze předpokládat, že výsledná přesnost by korelovala s výsledky měření pomocí krve v porovnání s hexokinázovou metodou.

Z výsledků vyplývá, že podle normy ISO 15197:2003 uspělo v našem testu 80 % testovaných glukometrů, 10 % výsledku nesplnilo normu z důvodů nepřesnosti a zbylých 10 % nereagovalo na námi použité kontrolní roztoky a nebylo tudíž možné určit výsledky měření.

Podle normy ISO 15197:2013, která nabude definitivní platnosti v lednu 2016, v našem testu uspělo 60 % glukometrů, 10 % výsledku sice neprošlo, ale nachází se v přípustné velikosti odchylky a je možné, že by u měření s jinými hodnotami nebo při testování pomocí krve dané požadavky splnilo. Dalších 20 % glukometrů neprošlo testem z důvodů příliš velké nepřesnosti a posledních 10 % nereagovalo na námi použité kontrolní roztoky a nebylo tudíž možné určit výsledky měření. Některé glukometry, o nichž ví výrobci, že novou normu nedokážou splnit, se začínají postupně stahovat z trhu a bezplatně nahrazovat novými, normu splňujícími, glukometry. Tuto bezplatnou výměnu nabízejí sami výrobci, za podmínek odevzdání staršího typu glukometru.

Velká část glukometrů měla snahu s rostoucí koncentrací glukózy pozitivně (do kladných hodnot) navyšovat zobrazené výsledky, což lze jasně vyčíst z proložených křivek naměřených hodnot. Nejmenší odchylku podle proložené křivky dosahoval glukometr Medtronic ContourLink, který v absolutní hodnotě odchylky dosáhl téměř nuly. Velmi nízkou odchylku dosahovaly také glukometry Freestyle Freedom Lite, Bayer ContourPLUS a Wellion Linus.

Pokud bych měl glukometry hodnotit podle největší přesnosti, tak u hodnot $<5,5$ mmol/l dosahoval nejvyšší přesnosti glukometr Freestyle Freedom Lite, který dosáhl u 90 % výsledků absolutní odchylky $\leq 0,3$ mmol/l. Na druhém místě byl glukometr Bayer CountourPLUS s 80 % výsledků s absolutní odchylkou $\leq 0,3$ mmol/l a na třetím místě glukometr Accu-Chek PerfomaNANO se 70 % výsledků s absolutní odchylkou $\leq 0,3$ mmol/l.

U hodnot $\geq 5,5$ mmol/l dosahoval nejvyšší přesnosti glukometr Freestyle Freedom Lite, který dosáhl u 63 % výsledků absolutní odchylky ≤ 5 %. Na druhém místě byl glukometr Wellion Linus s 53 % výsledků s absolutní odchylkou ≤ 5 %. A na třetím místě glukometr Bayer CountourPLUS se 47 % výsledků s absolutní odchylkou ≤ 5 %.

Umístění glukometrů v absolutním pořadí podle přesnosti v našem testu:

(Pro určení přesnosti byly použity výsledky přesnosti ± 5 % a $\pm 0,3$ mmol/l)

1. Freestyle Freedom Lite
2. Bayer ContourPLUS
3. Accu-Chek PerfomaNANO
4. One Touch Ultra
5. Wellion Linus
6. Medtronic CountourLink
7. Accu-Chek Perfoma
8. One Touch UltraEasy

9. Wellion Calla
10. Frestyle Optium Xceed

Tabulka 4: Přehled výsledků testování glukometrů ve školní laboratoři

Glukometry	Norma ISO 15197:2003								Norma ISO 15197:2013						
	Výsledek v normě	Koncentrace < 4,2 mmol/l			Koncentrace ≥ 4,2 mmol/l				Výsledek v normě	Koncentrace < 5,5 mmol/l			Koncentrace ≥ 5,5 mmol/l		
		± 0,8 mmol/l	± 0,5 mmol/l	± 0,3 mmol/l	± 20%	± 15 %	± 10 %	± 5 %		± 0,8 mmol/l	± 0,5 mmol/l	± 0,3 mmol/l	± 15 %	± 10 %	± 5 %
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
One Touch UltraEasy	98	100	80	20	94	57	27	10	70	100	80	20	57	27	10
One Touch Ultra	100	100	90	60	100	100	94	46	100	100	90	60	100	94	46
Wellion Linus	100	100	90	30	100	100	100	53	100	100	90	30	100	100	53
Wellion Calla	70	40	10	0	80	53	27	3	50	40	10	0	53	27	3
Medtronic ContourLink	100	100	70	50	100	100	80	43	100	100	70	50	100	80	43
Bayer Contour PLUS	95	100	100	80	93	87	73	47	90	100	100	80	87	73	47
FreeStyle Freedom Lite	98	100	100	90	97	97	90	63	98	100	100	90	97	90	63
Accu-Chek Perfoma	100	100	100	60	100	93	70	33	95	100	100	60	93	70	33
Accu-Chek Perfoma NANO	100	100	100	70	100	100	83	43	100	100	100	70	100	83	43
FreeStyle Optium Xceed	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

10. Závěr

S rozšiřováním poznatků o onemocnění diabetes mellitus a také s rostoucím technickým pokrokem se stále objevují nové metody a způsoby léčby. V současné době většina výrobců investuje nemalé finanční prostředky do automatických nebo poloautomatických systémů, nazývaných jako umělá slinivka. To by znamenalo propojení kontinuálního snímače glykémie s inzulínovým infuzním systémem nebo s více infuzními systémy zajišťující dodávku jak inzulínu, tak glukagonu nebo jiného hyperglykemického hormonu. Systém by musel zpracovat informace z kontinuálního měření glykémie, vyhodnotit trendy pohybu glykémie a z těchto výsledků stanovit další aplikaci hormonu pro regulaci glykémie, bez zásahu pacienta.

Cíle, které byly stanoveny pro tuto práci v zadání, jsem se snažil splnit tak aby výsledky práce mohly být použity nejen pacienty, ale také nemocnicemi jako vhodná pomůcka pro nákup diabetologické techniky. Vzhledem k rozsahu problematiky se rozsah práce zaměřoval pouze na nejdůležitější části a kompenzaci diabetu pomocí stále se zlepšující techniky.

V jedné části své praktické bakalářské práce jsem se zabýval srovnáním současných inzulínových infuzních systému. Ty jsou dnes na velmi vysoké technické úrovni, jsou sofistikované a jsou obrovským přínosem pro pacienta, nejen ze stálé aplikace bazální dávky, ale také ve velké přesnosti aplikovaného inzulínu. Většina pump dokáže pacientovi poradit, jakou dávku si má aplikovat, pokud pacient zadá pumpě, jaké jídlo právě konzumuje. Pumpy, které dokážou komunikovat se senzorem kontinuálního monitoringu, umí včasným alarmem zabránit riziku přechodu glykémie do hypoglykemických hodnot. Pumpy společnosti Medtronic umí navíc zastavit výdej inzulínu v případě, že pacient nereaguje na alarmy. Tyto pumpy patří v současné době ke špičce na trhu, a představují tak první krok k poloautomatickým nebo automatickým systémům tzv. umělé slinivky.

V další praktické části bakalářské práce jsem se zabýval testováním glukometrů z hlediska přesnosti naměřených hodnot. Jelikož nebylo možné vybavit školní laboratoř analyzátořem pro stanovení glukózy pomocí hexokinázové reakce, provedli jsme testování na základě speciálně pro nás namíchaných roztoků o známé koncentraci glukózy. Tyto roztoky byly připraveny na Fakultě metalurgie a materiálového inženýrství na Vysoké škole báňské – technické univerzitě v Ostravě po důkladné analýze reakčních látek glukozooxidázy v testovacích prouzcích. Všechny glukometry byly testovány pomocí roztoků s koncentrací 3, 7, 12 a 18 mmol/l, což simuluje nejen normální hodnoty glykémie ale též hypoglykemií a hyperglykemií. Podle normy ISO 15197 z roku 2003 prošlo našim testováním 80 % glukometrů. Při testování podle nové normy ISO 15197 z roku 2013, která vstoupí v platnost od ledna 2016, uspělo pouze 60 % námi testovaných glukometrů. U některých testovaných glukometrů dochází k postupnému nahrazování za novější modely.

Další důležitou částí této práce byly systémy řízení automatických infuzních systémů. Popsal jsem výhody a nevýhody jednotlivých způsobů a popsal jsem, s jakými prostředky budou tyto systémy pracovat. Touhle tematikou bych se rád zabýval podrobněji ve své diplomové práci, ve které bych se rád pokusil vytvořit automatický infuzní systém.

Použitá literatura:

1. HORÁČEK, J.; Anatomie pro bakalářské studium se zdravotnickým zaměřením, 1st ed.; VŠB-TU: Ostrava, 2006. ISBN 80-248-1203-7
2. KITTNAR, Otomar. *Lékařská fyziologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2011, 790 s. ISBN 978-802-4730-684.
3. KITTNAR, Otomar a Mikuláš MLČEK. *Atlas fyziologických regulací: 329 schémat*. 1. vyd. Praha: Grada, 2009, 316 s. ISBN 978-80-247-2722-6.
4. DIANO, P. *Atlas lidského těla*, 1st ed.; Universum: Praha, 2006.
5. PELIKÁNOVÁ, Terezie a Vladimír BARTOŠ. *Praktická diabetologie*. 4., rozš. vyd. Praha: Maxdorf, c2010, 743 s. Jessenius. ISBN 978-80-7345-216-2.
6. ŠPITÁLNÍKOVÁ, Sylvie. *Cukrovka a dědičnost* [online]. 2011 [cit. 2013-10-12]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-pacientske-listy/cukrovka-a-dedicnost-459211>
7. *Practical insulin: a handbook for prescribing providers*. 2nd ed. Alexandria, VA: American Diabetes Association, c2007, v, 64 p. ISBN 15-804-0222-4
8. PIŤHOVÁ, Pavlína. Přehledové články: Inzulínové režimy z klinického pohledu. s. 531-534. Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2010/11/02.pdf>
9. PENHAKER, Marek, Martin IMRAMOVSKÝ a Jan SPIŠAK. *Snímače a senzory v biomedicině*. Ostrava, 2007
10. *HumaPen Memoir* [online]. [cit. 2013-10-20]. Dostupné z: <http://www.zivotsdiabetem.cz/inzulnova-pera/98-humapen-memoir>
11. Kulhánek, J. Stanovení glukózy v krvi pomocí osobních glukometrů. Bakalářská práce, Univerzita Pardubice, 2009.
12. SASAJIMA, Ken-Ichi, Sinskey, Anthony J. Oxidation of l-glucose by a Pseudomonad. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Enzymology*. 1979-11-01, roč. 571, čís. 1, s. 120–126. DOI:10.1016/0005-2744(79)90232-8
13. CZEDMA (P. HLAVÁČKOVÁ, L. Nováková, L. Stříž), B. Friedecký, M. Kajabová, J. Kratochvíla, D. Novotný, V. Palička, P. Schneiderka, T. Zima. *Správné zavádění a používání prostředků POCT: Doporučení ČSKB*. ver. 5/2011. 2011. Dostupné z: http://www.cskb.cz/res/file/POCT_dop.pdf
14. SCHNEIDERKA, P., M. KAJABOVÁ, P. ŠTERN, L. DOHNAL, M. JUKLOVÁ, M. ZÁPECOVÁ, H. BENÁKOVÁ a T. ZIMA. Problematika řízené POC glukometrie a zkušenosti se sítěmi glukometrů ve dvou fakultních nemocnicích: Část I. – Přehled a výchozí stav. *Klinická biochemie a metabolismus*. 2010, roč. 2010, č. 3, s. 149-160
15. DOHNAL, Luděk a Petr ŠTERN. Stanovení glukosy glukometrem - mýty a skutečnost. In: [online]. Referenční laboratoř pro klinickou biochemii MZČR, Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN. Praha [cit. 2013-12-22]. Dostupné z: <http://ulbld.lf1.cuni.cz/file/215/Stanoven%C3%AD%20glukosy%20glukometrem.pdf>
16. FRECKMANN, Guido, Christina SCHMID, Annette BAUMSTARK, Stefan PLEUS, Manuela LINK a Cornelia HAUG. INSTITUT FÜR DIABETES-TECHNOLOGIE FORSCHUNGS- UND ENTWICKLUNGSGESELLSCHAFT MBH AN DER UNIVERSITÄT ULM, Ulm, Germany. System Accuracy Evaluation of 43 Blood Glucose

- Monitoring Systems for Self-Monitoring of Blood Glucose according to DIN EN ISO 15197. *J Diabetes Sci Technol*[online]. 2012, roč. 6, č. 5, s. 1060-1075 [cit. 2014-01-10]. Dostupné z: <http://www.jdst.org/September2012/PDF/VOL-6-5-ORG2-FRECKMANN.pdf>
17. KLONOFF, D. C. The Artificial Pancreas: How Sweet Engineering Will Solve Bitter Problems. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2007-01-01, vol. 1, issue 1, s. 72-81. DOI: 10.1177/193229680700100112. Dostupné z: <http://dst.sagepub.com/lookup/doi/10.1177/193229680700100112>
 18. KADISH, Arnold Henry. Automation control of blood sugar a servomechanism for glucose monitoring and control. *ASAIO Journal*, 1963.
 19. COBELLI, C., E. RENARD a B. KOVATCHEV. Artificial Pancreas: Past, Present, Future. *Diabetes*. 2011-10-24, vol. 60, issue 11, s. 2672-2682. DOI: 10.2337/db11-0654. Dostupné z: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/db11-0654>
 20. PICKUP, JP. History and use of CSII (revision number 5). *Diapedia*. Diapedia.org, 2014. DOI: 10.14496/dia.8104974815.5. Dostupné z: <http://www.diapedia.org/8104974815/rev/5>
 21. CLARKE, S. F. a J. R. FOSTER. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *BRITISH JOURNAL OF BIOMEDICAL SCIENCE* [online]. 2012, roč. 2012, č. 69, s. 83-93 [cit. 2015-02-06]. Dostupné z: [http://www.bjbs-online.org/pdf/pp83-93%20BJBS69\(2\).pdf](http://www.bjbs-online.org/pdf/pp83-93%20BJBS69(2).pdf)
 22. KIRCHHOF, M., N. POPAT a J. MALOWANY. A Historical Perspective of the Diagnosis of Diabetes. *The University of Western Ontario Medical Journal: Diagnostic Review* [online]. 2008 [cit. 2015-02-06]. Dostupné z: <http://www.uwomj.com/wp-content/uploads/2013/06/v78n1.7-11.pdf>
 23. DAVISON, J. M. a G. A. CHEYNE. HISTORY OF THE MEASUREMENT OF GLUCOSE IN URINE: A CAUTIONARY TALE. *Medical history*[online]. 1974, roč. 1974, č. 18, s. 194-197 [cit. 2015-02-06]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1081546/pdf/medhist00119-0096.pdf>
 24. Technologie v diabetologii. 1. vyd. Editor Zdeněk Rušavý. Praha: Galén, 2010, 281 s. ISBN 978-807-2626-892.
 25. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. *Types of Artificial Pancreas Device Systems* [online]. 2014, 12/10/2014 [cit. 2015-03-22]. Dostupné z: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/HomeHealthandConsumer/ConsumerProducts/ArtificialPancreas/ucm259555.htm>
 26. TEIXEIRA, R. E., S. MALIN, P. G. FABIETTI, S. ALLEGREZZA. The Next Generation of Artificial Pancreas Control Algorithms. *Journal of Diabetes Science and Technology* [online]. 2008, vol. 2, issue 1, s. 483-492 [cit. 2015-03-22]. DOI: 10.1007/978-3-322-85017-1_49. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2769707/>
 27. The Bionic Pancreas. *DiaTribe: Research & Product News for People with Diabetes* [online]. 2013 [cit. 2015-03-23]. Dostupné z: <http://diatribe.org/bionic-pancreas>
 28. XERIS. *Xeris: pharmaceuticals* [online]. [cit. 2015-03-20]. Dostupné z: <http://www.xerispharma.com/>
 29. *Pancreum* [online]. [cit. 2015-03-20]. Dostupné z: <http://pancreum.com/>

30. GABRYŠ, M. a M. HOUDEK. Úloha infuzních pump v léčbě bolesti. [online]. [cit. 2015-03-28]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/uloha-infuznich-pump-v-lecbe-bolesti-325701>
31. CHU, Michael K.L., Claudia R. GORDIJO, Jason LI, Azhar Z. ABBASI, Adria GIACCA, Oliver PLETTENBURG a Xiao Yu WU. In Vivo Performance and Biocompatibility of a Subcutaneous Implant for Real-Time Glucose-Responsive Insulin Delivery. *Diabetes Technology* [online]. 2015, vol. 17, issue 4, s. 255-267 [cit. 2015-03-28]. DOI: 10.1089/dia.2014.0229. Dostupné z: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2014.0229>
32. LI, Jason, Michael K.L. CHU, Claudia R. GORDIJO, Azhar Z. ABBASI, Kuan CHEN, Hibret A. ADISSU, Matthias LÖHN, Adria GIACCA, Oliver PLETTENBURG a Xiao Yu WU. Microfabricated microporous membranes reduce the host immune response and prolong the functional lifetime of a closed-loop insulin delivery implant in a type 1 diabetic rat model. *Biomaterials* [online]. 2015, vol. 47, issue 4, s. 51-61 [cit. 2015-03-28]. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.01.005. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0142961215000228>
33. MOSSMAN, John. *EETimes: Connecting the Global Electronics Community* - Insulin pumps: design basics and tradeoffs, [online]. 2010 [cit. 2015-03-20]. Dostupné z: http://www.eetimes.com/document.asp?doc_id=1278073
34. *TuDiabetes: Diabetes community* [online]. [cit. 2015-04-20]. Dostupné z: <http://www.tudiabetes.org/>
35. *Diabetes Museum Munich* [online]. [cit. 2015-03-20]. Dostupné z: <http://diabetesmuseum.de/>
36. INSULINER. *Insuliner* [online]. [cit. 2015-03-20]. Dostupné z: www.insuliner.de
37. DWORTZAN, Mark. Outpatient Studies to Test Viability of Bionic Pancreas. BOSTON UNIVERSITY. [online]. Boston, 2013 [cit. 2015-03-20]. Dostupné z: <http://www.bu.edu/bme/2013/01/28/outpatient-studies-to-test-viability-of-bionic-pancreas/>
38. MEDTRONIC. *Medtronic: For People with Diabetes* [online]. Dostupné z: <https://www.medtronic-diabetes.cz/>
39. MTE SPOL.s.r.o. *Dana Diabcare R* [online]. Dostupné z: <http://www.inzulinovalpumpa.cz/>
40. ROCHE. *Accu-chek* [online]. Dostupné z: <https://www.accu-chek.cz/>
41. A.IMPORT.CZ. *A.import.cz* [online]. Dostupné z: <http://www.aimport.cz/>
42. BAYER. *DIABETES CARE by Bayer Česká republika* [online]. Dostupné z: <http://www.diabetes.bayer.cz/>
43. MED TRUST. *Wellion* [online]. Dostupné z: <http://www.wellion.cz/>
44. LIFESCAN. *One Touch: Creating a world without limits* [online]. Dostupné z: <http://lifescan.cz/>
45. ABBOT. *Abbot diabetes care* [online]. Dostupné z: <http://www.abbottdiabetescare.cz/>
46. MOJACUKRZYCA.ORG. *Mojacukrzyca* [online]. Polsko. Dostupné z: <http://www.mojacukrzyca.org/>
47. DIYABETIMBEN. *DiyabetimDen* [online]. [cit. 2015-03-07]. Dostupné z: <http://www.diyabetimben.com>

48. DIABETES-MELLITUS-INFO. *Diabetes-mellitus-info: Diabetes mellitus of 1st and 2nd types, signs, symptoms and treatment* [online]. [cit. 2015-04-17]. Dostupné z: <http://diabetes-mellitus-info.com/>
49. MEDSCAPE. *Medscape: Education on Medscape* [online]. [cit. 2015-04-07]. Dostupné z: <http://www.medscape.org>
50. *Dia-info*. Medatron, 2007, č. 47. Dostupné z: <http://www.medatron.cz/d-info/historie/045.php>
51. *ISO 15197:2013. In vitro diagnostic test systems — Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus*. 2013.
52. ČESKÁ DIABETOLOGICKÁ SPOLEČNOST. *Česká diabetologická společnost* [online]. Dostupné z: www.diab.cz